SOBRE O LIVRO

Este novo livro texto de química orgânica foi elaborado, baseado nos anos em que venho ministrando as disciplinas de química orgânica aos cursos de Química (industrial, bacharelado e Licenciatura), Farmácia, e às áreas Biológicas, na Universidade Federal do Rio de Janeiro e agora na Universidade Federal da Paraíba.

Como professor, sempre percebi que os estudantes ficavam um pouco "perdidos" nas infinitas informações contidas nos livros texto, devido a muitas informações relevantes, mas de difícil anotação pelos estudantes durante o discorrer da disciplina. Assim, resolvi escrever estes apontamentos, com o intuito de dirigir os estudantes aos pontos centrais do meu curso de química orgânica para a graduação. Este é o primeiro volume da série, destinado à disciplina de química orgânica 1 que é ministrada na UFPB. Como o tempo é sempre muito menor que o necessário para esgotar completamente qualquer temática, sendo normalmente de 60 horas/aula por semestre em algumas disciplinas, a apresentação da química orgânica fica muito mais facilitada e de forma lógica se aprofundarmos os conceitos da estrutura molecular e dos mecanismos de reação. Mostrar claramente como ocorre o "fluxo dos elétrons", abordando conceitos termodinâmicos e cinéticos das reações, levando a compreensão geral do tema. Os mecanismos das reações são as "portas lógicas" para apresentarmos as reações orgânicas. Para compreendermos os caminhos preferenciais dos átomos no rompimento e formação das moléculas, devemos conhecer bem as estruturas moleculares. Devemos compreender como são as estruturas das ligações, suas geometrias tridimensionais e, só após isto, os principais caminhos das reações, e assim entender os possíveis produtos colaterais. Um marco nesta forma de ensinar está no livro "***Organic chemistry***, Hendrickson, Cram &Hammond McGraw-Hill, 3th, 1970" que mesmo relativamente antigo ainda classifico como o melhor livro texto de química orgânica. Uma inovação neste presente livro é a separação bem definida das teorias de ligação de Valência (V.B., do inglês "Valence Bond") e a teoria dos orbitais moleculares (M.O., do inglês "Molecular Orbitals"), ambas baseadas na mecânica ondulatória. Em especial, usamos muito o conceito de Orbitais Moleculares de Fronteira (F.M.O., "Frontier Molecular Orbitals", do inglês) Elas são apresentadas e destacadas nos momentos oportunos, quando se tornam mais úteis. Por exemplo, a teoria VB é usada para destacar as forças de ligação e eletronegatividades dos átomos (caráter *s*), mas para explicar o fenômeno da aromaticidade de anéis benzenóides ou o "efeito guarda-chuva" na S_N2, usamos a MO bem como a VB. A maioria dos exercícios formulados neste texto foi resolvida com vastos comentários, o que facilita muito o acompanhamento da disciplina. Este volume foi programado para ser apresentado durante um semestre letivo. A continuação seqüencial dos conceitos apresentados neste volume 1 é a química dos compostos carbonilados e derivados. Este volume 2 Está em fase de redeção. Entretanto, como participei como co-escritor, junto com os professores P.R.R.Costa, R.A.Pilli e S. Pinheiro do livro Substâncias Carboniladas e derivados-Costa, Pilli, Pinheiro e Vasconcellos, Editora Bookman, Porto Alegre, 2003, acredito ser este uma excelente continuidade para a disciplina de química orgânica 2.

Espero que a leitura destes apontamentos seja prazerosa aos alunos, a quem eu dedico este texto. Sem dúvida, a leitura conjunta de livros clássicos como o livro "**Química Orgânica**, Solomons & Fryhle, 8ª edição, 2005", entre outros, é importantíssimo para a formação adequada dos estudantes no tema. Entretanto, coloco nestas linhas simplesmente o meu ponto de vista do que considero seja ***Os Fundamentos para a Química Orgânica*** ser compreendida.

Professor Dr. Mário Vasconcellos
Associado 2/Departamento de Química-UFPB

AGRADECIMENTOS

Acredito que a transferência do conhecimento é um processo dinâmico, que surge da interação saudável aluno/professor. Este livro foi preparado durante quatro semestres letivos. Cada capítulo foi confeccionado e oferecido aos poucos, para os alunos, objetivando o melhor acompanhamento do tema. Foi oferecido aos alunos 0.25 pontos por cada "erro" encontrado no texto, seja de formatação, falta de elétrons (muitos devido aos nossos famosos "Ctrl+C→Ctrl+V") e até por sugestões de pequenas modificações no texto, objetivando torná-lo mais didático. A regra consistiu no seguinte: cada aluno poderia achar até quatro erros em cada prova e assim seria somado até 1 ponto por prova, o que consiste em 1 ponto na média final! Não valiam erros de português, (pois estes seriam observados pelos revisores da editora). Esta experiência foi fabulosa! Os estudantes "devoravam" imediatamente o material ofertado, pois para localizar o erro, teriam que saber como seria o modo certo. Assim, eu "ganhei" parceiros revisores (mais de 400 alunos já usaram este material, antes da sua publicação!) e mais do que isto: estudantes autodidatas! Agradeço assim aos alunos das turmas de Química, Engenharia de alimentos e Farmácia, que cursaram minha disciplina de Química Orgânica 1, nos anos de 2005 e 2008 e se destacaram na leitura individual do material.Agradeço aos meus estudantes de iniciação científica, mestrado e doutorado do DQ/UFPB, pela leitura e discussões proveitosas sobre o tema.

Agradeço aos grandes mestres da Universidade Federal Fluminense (UFF/RJ), que cruzaram o meu destino e me ensinaram a difícil e prazerosa arte de ensinar. Particularmente aos meus professores de Química Orgânica 1, 2, 3 e Análise Orgânica, respectivamente enunciados: Claudia Gonçalves Torres de Oliveira , Mauro Barbosa de Amorim, Marcos Pery Amaral Campos, & Gilberto Alves Romeiro. Antes do meu mestrado, agradeço muito a iniciação à pesquisa durante meu estágio orientado pelo professor Cláudio C. Lopes (estudante de doutorado naquela época). Agradecer é pouco ao meu orientador de mestrado e doutorado, Paulo Roberto Ribeiro Costa (professor titilar do NPPN/UFRJ) e ao brilhante co-orientador no mestrado, Jaime A. Rabi (hoje diretor da indústria farmoquímica Microbiológica), pelos ensinos teóricos e experimentais no desenvolvimento tecnológico de Fármacos. Cabe um destaque especial nestes agradecimentos ao mais fantástico dos professores que conheci, o Professor Warner Bruce Kover (professor titilar do DQ/UFRJ), onde tive a honra de cursar as disciplinas de Química Orgânica Avançada e Mecanismos das Reações Orgânicas, ministrada a anos por ele. Na minha jornada na França, não posso deixar de agradecer aos meus orientadores e co-orientadores Jean d´ Ângelo & Didier Desmaële, bem como a Gilbert Revial, este último por me ensinar com detalhes à arte de uma boa coluna relâmpago. Por fim, agradeço aos meus filhos (Gabriella& Arthur) e a minha esposa (Ana Lúcia), pela paciência e por acreditarem que o tempo "perdido" com eles estava sendo empregado na confecção de um trabalho que eu considero importante. Se esquecer alguém, me desculpem. A todos, muito obrigado.

Professor Dr. Mário Vasconcellos
Associado 1/Departamento de Química-UFPB

Sobre o autor;

Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Possui graduação em Química Industrial pela Universidade Federal Fluminense (1986), mestrado em Química de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1989), doutorado em Química Orgânica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1992). Desenvolveu parte experimental do curso de Doutorado em Paris, França, por dois anos, no programa de doutorado Tipo B (Programa Bilateral - Centre National de la Recherche Scientifique (1990-1991)), na tese: desenvolvimento de novos auxiliares de quiralidade derivados de terpenos Abundantes. Foi professor adjunto por 11 anos no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (1993-2004). É atualmente professor associado 2 da Universidade Federal da Paraíba. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Síntese Orgânica, atuando atualmente nos seguintes temas: Desenvolvimento de novos quimioterápicos para Leishmaniose; estudo das bioatividade dos adutos de Baylis-Hillman; síntese total de butirolactonas a partir de adutos de Baylis-Hillman, novos antineoplásicos e analgésicos não esteroidais; Estudos sintéticos com a reação de ciclização de Prins, Estudos teóricos conformacionais via métodos *ab-início* e DFT; Estudo de interação enzima-ligante via "docking" no planejamento racional de novos fármacos: química medicinal. Pesquisador do CNPq: Produtividade em pesquisa/PQ-2

Co-Autor de dois livros texto em Química Orgânica para o nível universitário:

(1) Substâncias Carboniladas e Derivados, Ed. Bookman, **2003**, 412p.

(2) Ácidos e Bases em Química Orgânica, Ed. Bookman, **2005**, 156p.

E-mails para contato: mlaav@quimica.ufpb.br
ou mlaav00@gmail.com

SUMÁRIO

Capítulo 1: Estrutura das substâncias orgânicas

1.1-Estruturas de Lewis, de Kekulé, fórmula condensada, fórmulas em linha
1.2-Ligação química covalente pela teoria de Lewis: carga formal e teoria de ressonância.
1.3-Mecânica ondulatória: Teorias da Ligação de Valência (VB, valence bond) e dos orbitais moleculares (MO, molecular orbital)
1.3.1-Teoria V.B.: a necessidade do conceito dos orbitais híbridos (sp, sp^2, sp^3).
1.3.2-Teoria M.O.: conceito de C.L.O.A .e orbitais de fronteira (H.O.M.O. e L.U.M.O.)
1.4-Força, comprimento de ligações intra-moleculares
1.5-O grupo funcional e a função química: Noção de nomenclatura orgânica
1.6-Momento dipolar (μ) de uma molécula
1.7-Ligações químicas intermoleculares e as propriedades físicas: íon-ion, íon-dipolo, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio e ligação de van der Waals

Capítulo 2: A conformação das moléculas orgânicas

2.1- Etano e análogos substituídos: butano, 1,2-dicloroetano, 1,2-etanodiol (etilenoglicol). Nomenclatura das conformações
2.2-Ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano: Tensão angular de anel
2.3-Cicloexano: A conformação cadeira, posições axial e equatorial
2.4-Cicloexanos monossubstituidos e dissubstituídos: equilíbrio entre as conformações cadeiras

Capítulo 3: Estereoquímica de substâncias orgânicas

3.1-Isômeros e estereoisômeros: classificação dos estereoisômeros
3.2- Noção de quiralidade
3.3-Regra C.I.P. para nomenclatura de enantiômeros (R, S)
3.4- Propriedade dos enantiômeros: atividade biológica e atividade ótica.
3.5- Pureza ótica dos substâncias orgânicas via polarimetria: Rotação ótica α e Rotação ótica específica $[\alpha]_D^{25}$
3.6- Estereoquímica em moléculas com mais de um carbono assimétrico.
3.7-Configuração relativa e configuração absoluta. Classificação cis/trans e *E/Z*3.8-estereoisômeros sem centro assimétrico: atropoisomeria e os cumulenos

Capítulo 4: Ácidos e Bases em Química Orgânica

4.1-Química estática versus dinâmica
4.2-Fundamentos da Físico-quimica orgânica
4.3- Ácidos e bases segundo Arrhenius, Brönsted & Lowry e Lewis
4.4-A relação entre a estrutura química e a acidez: Acidez intrínseca
4.5-Acidez em solventes apolares

4.5-A posição do equilíbrio Ácido-Base via o pKa dos ácidos e ácidos conjugados4.6.-A influência das energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) no equilíbrio ácido–base

Capítulo 5: Classificação geral das reações orgânicas & Noção sobre mecanismo de reação

5.1-Introdução
5.2- Intermediários de reação *versus* Estados de Transição
5.3-Definição de Nucleófilos e eletrófilos via a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (HOMO & LUMO
5.4- Classificação das reações orgânicas
5.3-Nomenclatura das principais classes de mecanismos de reação

Capítulo 6: O mecanismo de Substituição Nucleofílica em Carbono Saturado (S_N1 e S_N2)

6.1- Definições de Nucleófilo, Substrato e Grupo abandonador
6.2-Os Mecanismos S_N2 e S_N1: a influência do substrato, do grupo abandonador, do nucleófilo e do solvente
6.3-Reações via SN_1: ocorrência de rearranjos moleculares
6.4-Implicações Estereoquímicas nas Substituições S_N1 e S_N2
6.5-Formação de anéis e participação do grupo vizinho
6.6- Aplicações em síntese: Interconversão de Grupos funcionais e formação de ligação C-C

Capítulo 7: Reações via o mecanismo de β-Eliminação (E_1 e E_2)

7.1- Introdução aos mecanismos E_1 e E_2.
7.2-Eliminação de Saytzeff *versus* Eliminação de Hoffman: a Regiosseletividade nas Reações de Eliminações....
7.3- Implicações Estereoquímicas nas Reações de eliminações: Eliminação *anti versus sin*
7.4-Reações de Eliminação pirolítica e dealogenação
7.5-Parâmetros no controle das reações competitivas via SN *versus* E

Capítulo 8: Reações via o mecanismo de Adição de Eletrófilos (Ad_E2), radicais livres e dienos à alcenos ou alcinos.

8.1-Introdução ao mecanismo de Adição eletrofílica à C=C
8.2- Hidrogenação catalítica: estabilidade de alcenos
8.3- Hidrogenação de alcinos: obtenção de alquenos *E* versus *Z*
8.4-Halogenação de alquenos: O íon halônio versus o carbocátion
8.5-A Regiosseletividade na Hidroalogenação: haletos mais substituído *versus* menos substituídos
8.6- Hidratação de alquenos via meio aquoso ácido, solvo-mercuração e hidroboração

8.7- Oxidação de alquenos: síntese de dióis, epoxidação e clivagens oxidativas
8.8-Reações de adição eletrofílica em dienos
8.9-A reação de Diels-Alder

Capítulo 9: Reações via os mecanismos de Substituição Eletrofílica Aromática (S_EA) e de Substituição Nucleofílica Aromática (S_NA).

9.1-Noção de aromaticidade e anti-aromaticidade via a teoria dos orbitais moleculares
9.2- O mecanismo geral de S_EA
9.3- As reações de nitração, sulfonação, Halogenação e reações de Friedel-Crafts no benzeno
9.4- Efeito de um substituinte no anel aromático: sistemas aromáticos ativados e desativados à uma S_EA
9.5-Efeito de um substituinte no anel aromático: orientações *orto*, *meta* e *para*
9.6-Efeito de mais de um substituinte no anel aromático na S_EA
9.7-Outros sistemas Aromáticos reagindo via S_EA

ANEXO questões de provas selecionadas e elaboradas pelo autor.

Capítulo 1: Estrutura das substâncias orgânicas.

1.1-Estruturas de Lewis, de Kekulé, fórmula condensada, fórmula de linha.

Existem várias formas de representarmos uma substância orgânica. Conhecer as diferentes formas de notações químicas nos torna aptos a compreender a "linguagem" dos químicos orgânicos, sendo este o ponto de partida para a leitura de um livro moderno ou de um artigo científico atual neste domínio da ciência. Observe a seguir na figura 1.1, algumas das diversas moléculas orgânicas naturais escritas em suas **representações de linha** (a mais atual e usual).

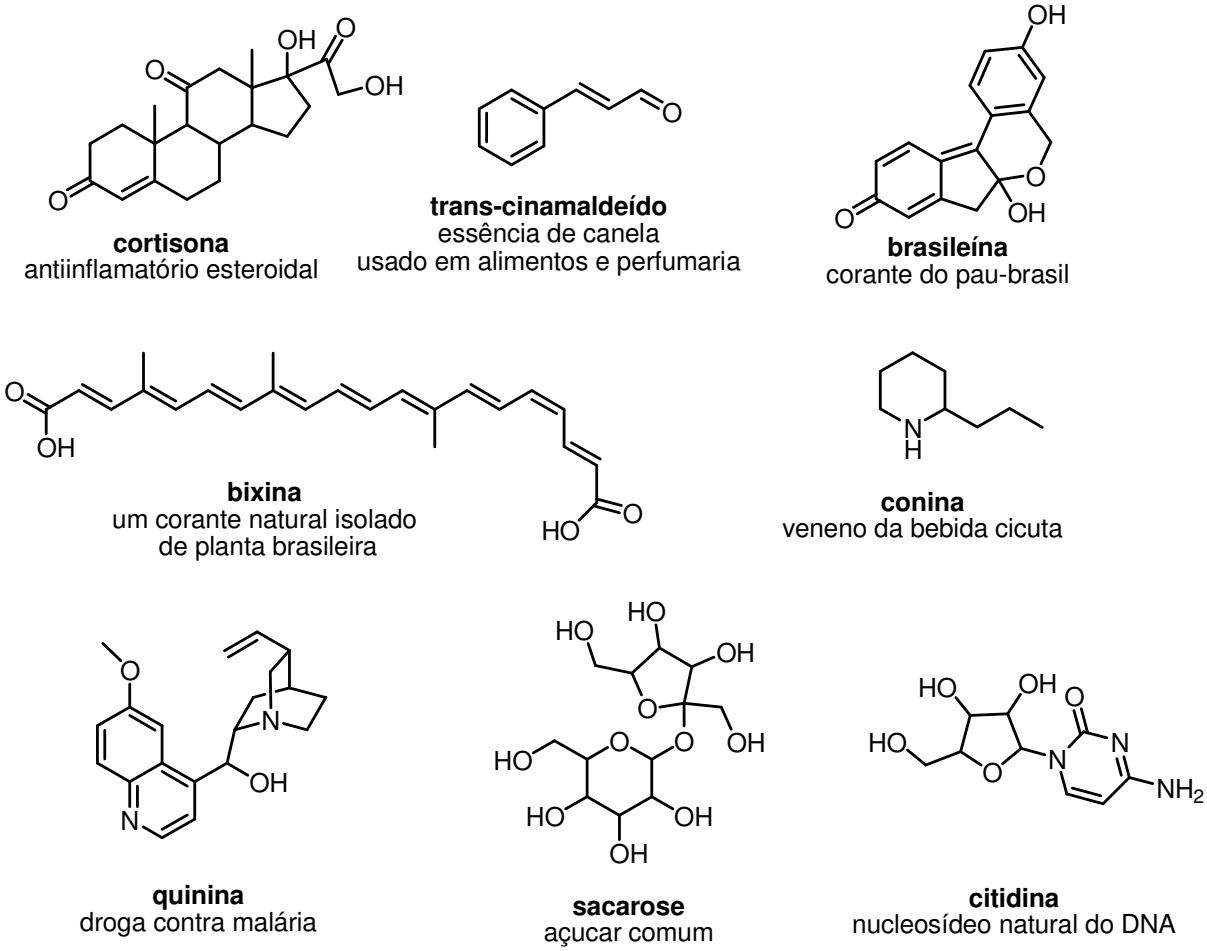


Figura 1.1

Seria esperado que, neste estágio do aprendizado, você ainda não esteja entendendo muito este tipo de representação química, normalmente não apresentada no ensino médio (onde estão os carbonos? Onde estão os hidrogênios?).

Entretanto, esta é a linguagem vigente e compreender exatamente o que estas "linhas" representam é fundamental em todo o estudo que faremos a partir de agora.

COMPREENDENDO AS REPRESENTAÇÕES QUÍMICAS

Antes de iniciarmos nossa discussão sobre as representações químicas, apenas um lembrete sobre a valência dos átomos do primeiro e segundo período da tabela periódica, mostrada na figura 1.2. A compreensão destas valências será rediscutida na seção posterior (seção 1.2).

monovalente	divalente	trivalente	tetravalente
H, F	O	N	C

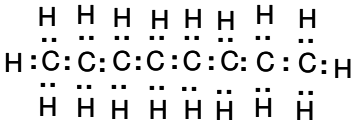
valência dos átomos do primeiro e segundo períodos, em moléculas neutras

Figura 1.2

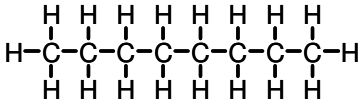
Vamos iniciar com o exemplo mostrado na figura a seguir. Nesta primeira seqüência (figura 1.3) mostra o **octano**, um dos componentes da gasolina, que é um hidrocarboneto fóssil extraído do **petróleo** e classificado como um **alcano** (lembra dos alcanos? Eles têm fórmula geral C_nH_{2n+2}, reveja em livro de ensino médio relembrando sua nomenclatura fundamental.).

Representações Químicas para o Octano

C_8H_{18} (C_nH_{2n+2})



Estrutura de Lewis



Estrutura de Kekulé
Fórmula de traços

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Fórmula condensada

Representação de Linha

Figura 1.3

Com o uso das **estruturas de Lewis**, evidenciamos todos os átomos envolvidos na molécula, bem como os elétrons da camada de valência (detalharemos isto mais adiante). Na **estrutura de Kekulé** ou **fórmula de traços**, todos os átomos continuam em evidência, mas, ***cada par de elétrons envolvido em uma ligação covalente fica representado por um traço***. Note que esta representação já é uma simplificação que facilita a escrita da estrutura do octano. Na **fórmula condensada**, omitimos os traços (ligações covalentes) e condensamos todos os átomos pertencentes à molécula. Note que o número de átomos de hidrogênios

ligados a cada carbono encontra-se subscrito, após o H (hidrogênio). Esta maneira de escrever poupa-nos um significativo trabalho na representação molecular, quando comparadas com as duas formas anteriores. Na **fórmula de linha** temos a maior simplificação existente para representar moléculas. Nesta, os átomos de carbono e os de hidrogênio ligados ao carbono não são jamais escritos explicitamente (entretanto eles estão lá!). Para o octano, cada ponto final ou vértice é visualizado como um carbono (figura 1.4).

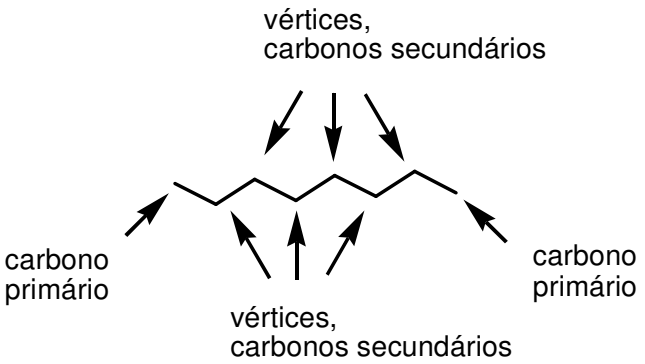


Figura 1.4

Assim, temos dois pontos externos (carbonos primários) e seis vértices (carbonos secundários), totalizando oito carbonos. E os hidrogênios? Bom..., os hidrogênios também não são representados explicitamente, mas, considerando que o ***carbono faz quatro ligações covalentes*** com outros átomos, concluímos: o primeiro ponto (carbono) está ligado somente com um carbono, faltando 3H para este ficar com quatro ligações. O segundo carbono (vértice) está ligado a dois carbonos (para a esquerda e para a direita, carbono secundário) e concluímos que ele está também ligado a dois hidrogênios, para completar suas quatro ligações. E assim em todos os carbonos em vértices até o último carbono, que é um carbono primário. Note que este tipo de representação simplifica de forma impressionante o trabalho de escrever moléculas!

Nos exemplos subseqüentes destacamos um **cicloalcano** (cicloexano), um **alqueno** (but-2-eno) e dois **alquinos** (pent-2-ino e o but-1-ino). Fica clara a grande simplificação na escrita do cicloexano na fórmula de linha, onde todos os carbonos são representados como pontos em vértices (carbonos secundários), sendo as ligações C-C as arestas do hexágono regular. No caso dos alquenos, ***o segundo carbono*** evidencia a presença de uma ligação simples com uma metila (CH_3) e uma ligação dupla com um metileno (CH_2), que podemos considerar como se fossem "três ligações". Desta maneira, neste segundo carbono tem que existir mais um hidrogênio, que está "camuflado" na fórmula de linha e evidenciado na fórmula de traço.

O caso que normalmente conduz a alguma confusão e devemos tomar algum cuidado, é o caso com os alquinos. Note que diferentemente dos alcanos e alquenos, onde escrevemos as suas fórmulas de linha em "zig-zag" evidenciando todos os vértices (carbonos), nos alquinos isto não acontece. Devido à questão referente à sua geometria (destacaremos mais adiante), os dois átomos de carbono que fazem a ligação tripla e os átomos ligados antes e depois destes carbonos (totalizando quatro átomos subseqüentes), encontram-se na mesma linha, num ângulo de 180º, e desta forma os vértices desaparecem (mas os carbonos estão lá e têm

que ser contados!). Não podemos desconsiderar também, o átomo de hidrogênio ligado a um alquino terminal, como no but-1-ino. Ele não "aparece" na fórmula de linha, mais está lá, e deve ser contado (figura 1.5).

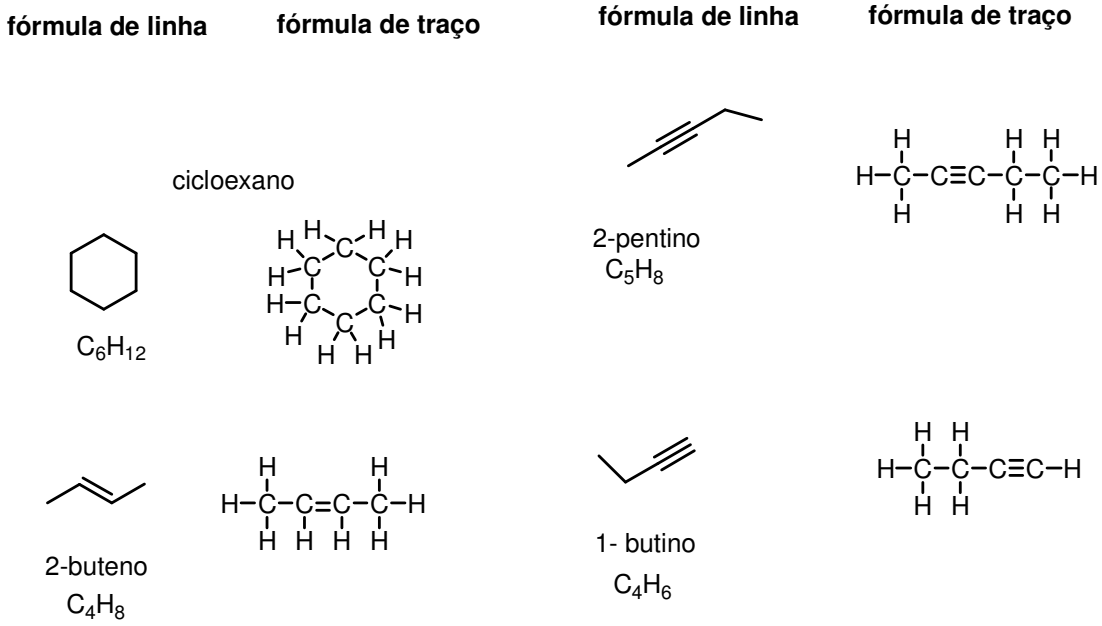
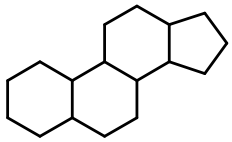


Figura 1.5

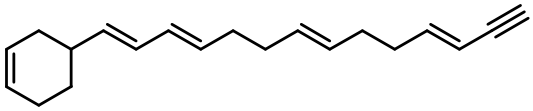
1-Exercício resolvido: Escreva a fórmula molecular dos seguintes hidrocarbonetos (carbono e hidrogênio somente):



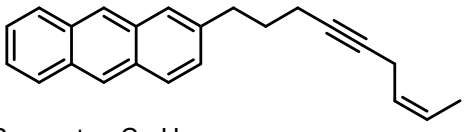
ciclopentanoperidrofenantreno

Resposta: $C_{17}H_{28}$

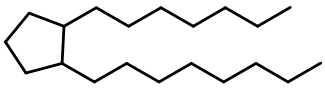
estrutura hidrocarbônica
fundamental dos esteróides naturais



resposta: $C_{20}H_{26}$

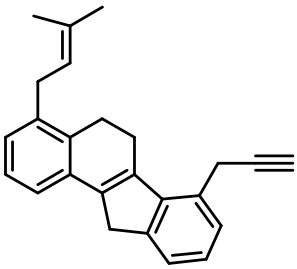


Resposta: $C_{23}H_{22}$



Resposta: $C_{20}H_{40}$

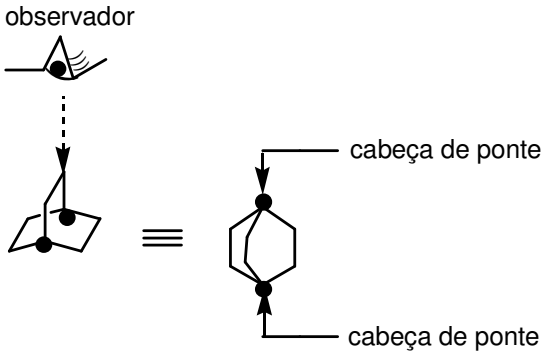
estrutura hidrobarbônica fundamental das Prostaglandinas, hormônios naturais em mamíferos

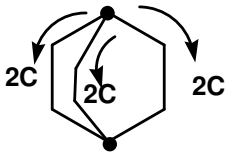


Resposta: $C_{25}H_{24}$

Nomenclatura de biciclos

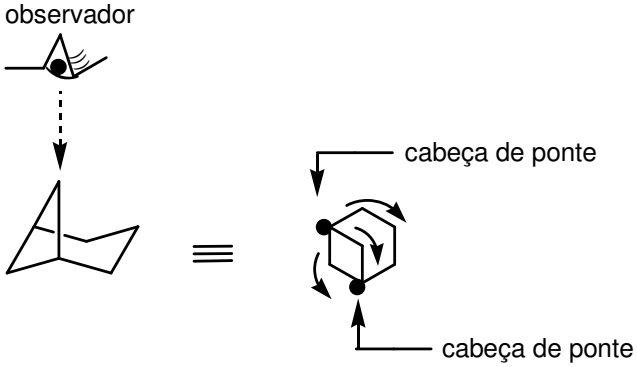
Muitos produtos naturais e fármacos possuem estruturas complexas. A nomenclatura da estrutura hidrocarbônica básica de um hidrocarboneto bicíclico é efetuada da seguinte maneira (figura 1.6): 1- identifique os dois carbonos que são **cabeças de ponte** do biciclo. O carbono é uma cabeça de ponte se dele "partem" todos os possíveis "caminhos" até o outro carbono cabeça de ponte. Veja na figura a seguir. A numeração **1** é dada sempre à um cabeça de ponte. 2- conte quantos carbonos separam os carbonos cabeças de ponte, em todos os possíveis "caminhos". 3- A nomenclatura é dada escrevendo a palavra ***biciclo*** seguido de abertura de colchete e colocação dos números obtidos no item 2 do maior para o menor número. Fecha-se o colchete e escreve-se o nome do alcano correspondente.



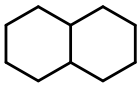


biciclo[2.2.2]octano

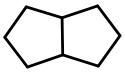
Vejamos outros exemplos.



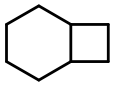
biciclo [3.1.1] heptano



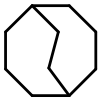
biciclo[4.4.0]decano



biciclo[3.3.0]octano



biciclo[4.2.0] octano

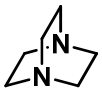


Biciclo[3.3.2] decano

Figura 1.6

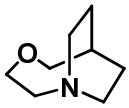
Quando um heteroátomo for colocado, coloca-se seu prefixo e denomina-se o biciclo da forma convencional, contando o heteroátomo como se fosse um carbono (figura 1.7).

biciclo[2.2.2]octano



1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano

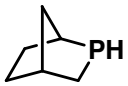
2-oxa-biciclo[2.2.2]octano



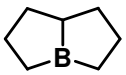
1-aza-4-oxa-biciclo[4.2.2]decano

Figura 1.7

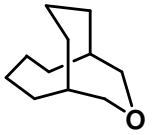
Exercícios resolvidos: Dê a nomenclatura dos seguintes biciclos.



2-fosfa-biciclo[2.2.1]heptano



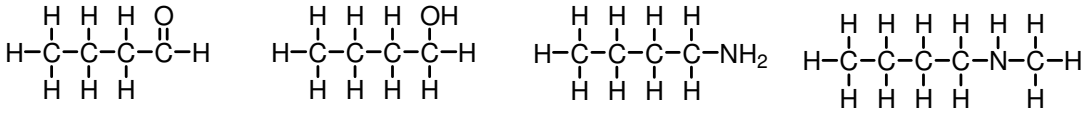
1-bora-biciclo[3.3.0]octano



3-oxa-biciclo[4.3.3]dodecano

Escrevemos fórmulas de linha para substâncias orgânicas contendo átomos diferentes de carbono e hidrogênio da mesma maneira que discorremos anteriormente. Algumas atenções devem ser, porém tomadas. Por exemplo, ***na fórmula de linha jamais escrevemos o hidrogênio ligado ao carbono***. Assim, a carbonila de um aldeído como o **butanal** é escrito como mostrado a seguir. Note que o H ligado ao carbono da carbonila do aldeído não está (e nem poderia) assinalado, mas não podemos esquecer que ela está lá! Entretanto, escrevemos hidrogênios ligados a hetero-átomos, como no grupo funcional hidroxila (OH) no **butanol** e no amino (NH_2) na **butilamina** (figura 1.8)**.** Note a presença de elétrons não ligados em forma de pontos. Para sabermos exatamente se há ou se não há elétrons no átomo diferente de carbono, necessitamos do conhecimento que apresentaremos na seção subseqüente. Em alguns casos (na maioria) encontramos os átomos diferentes do carbono sem os elétrons assinalados explicitamente, mas devemos saber que eles estão lá!

um aldeído **um álcool** **uma amina primária** **uma amina secundária**

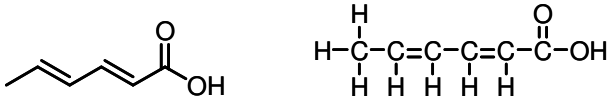


butanal butanol butilamina N-metil-butilamina

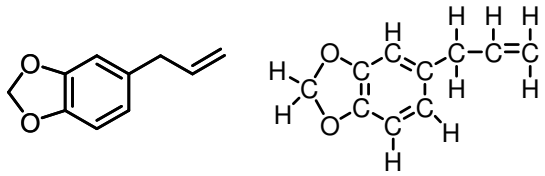
Figura 1.8

Observe atentamente os exemplos mostrados a seguir (figura 1.9) e tente em seguida escrever a fórmula molecular destes exemplos, sem olhar a resposta. Consulte a resposta e veja se está aprendendo esta temática.

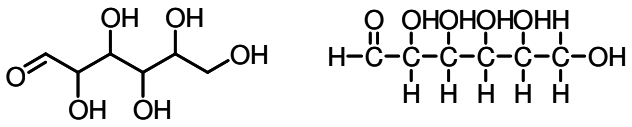
$C_6H_8O_2$
ácido sórbico

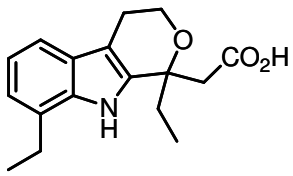


$C_{10}H_{10}O_2$
safrol(produto natural)



$C_6H_{12}O_6$
Uma hexose (por exemplo a Glicose)





Etodolac
$C_{17}H_{21}NO_3$

Figura 1.9

2-Exercícios resolvidos: Escreva a fórmula molecular das estruturas complexas mostradas na primeira figura deste capítulo. As respostas estão dadas a seguir (só consulte-as após a exaustiva tentativa).

Resolução:

$C_{21}H_{28}O_5$	**cortisona**	$C_{23}H_{26}O_4$	**bixina**	$C_{12}H_{22}O_{11}$	**sacarose**
C_9H_8O	**trans-cinamaldeído**	$C_8H_{17}N$	**conina**	$C_9H_{13}N_3O_5$	**citidina**
$C_{16}H_{12}O_4$	**brasileina**	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	**quinina**		

3-Exercícios resolvido: para cada uma das substâncias mostradas na figura 1.10, escreva a fórmula molecular e circunscreva em cada uma das moléculas os seus principais grupos funcionais. Para o reconhecimento dos grupos funcionais, pesquise em livros de ensino médio ou na bibliografia recomendada nesta obra.

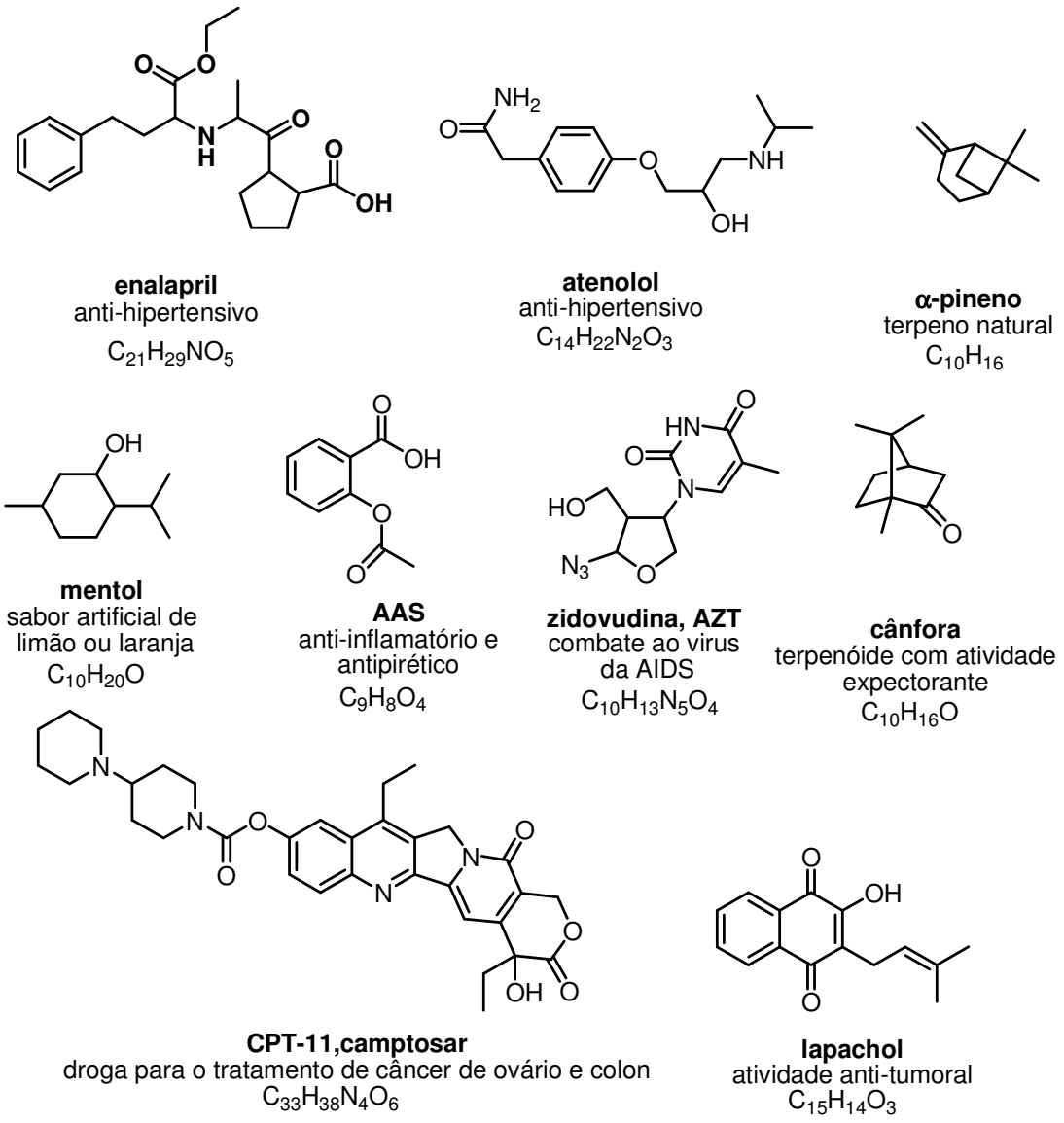
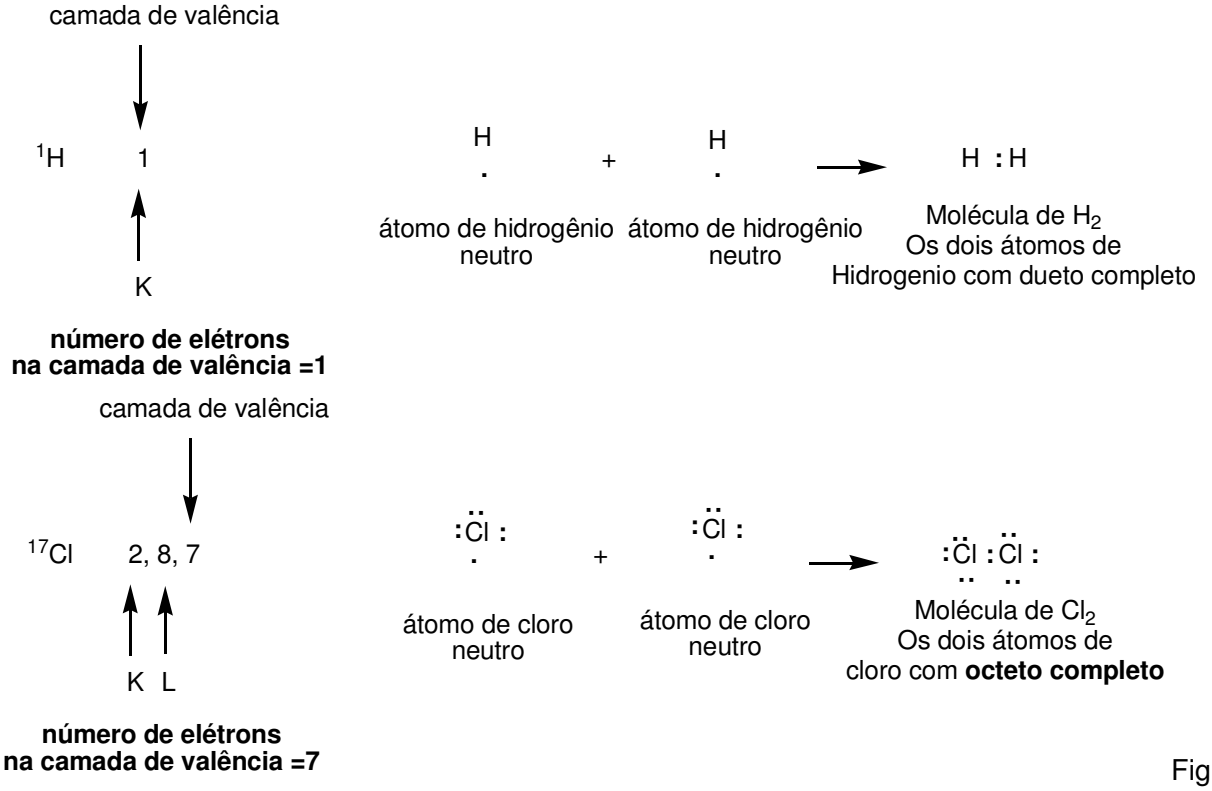


Figura 1.10

1.2-Ligação química covalente pela teoria de Lewis: Carga Formal e Teoria de ressonância.

Gilbert Lewis (G.Lewis ou simplesmente Lewis) propôs no início do século passado, baseado nos conceitos já definidos de ***valência dos átomos*** e ***regra do octeto***, que uma ligação covalente entre dois átomos seria formada pelo compartilhamento de dois elétrons da ***camada de valência***, onde cada elétron é representado por um ponto. De acordo com a teoria

de Lewis, o par de elétrons que está envolvido na formação da ligação é contado para ambos os átomos ligados. Por exemplo, a molécula de diidrogênio (H_2) e do dicloro (Cl_2) seria formada, da maneira mostrada na figura 1.11.



Fig

figura 1.11

Assim, o átomo de cloro tem valência = 1 (formou uma ligação covalente), mas apresenta 7 elétrons na camada de valência. Mostramos a seguir (figura 1.12) como ficam os átomos contidos nos três primeiros períodos da tabela periódica.

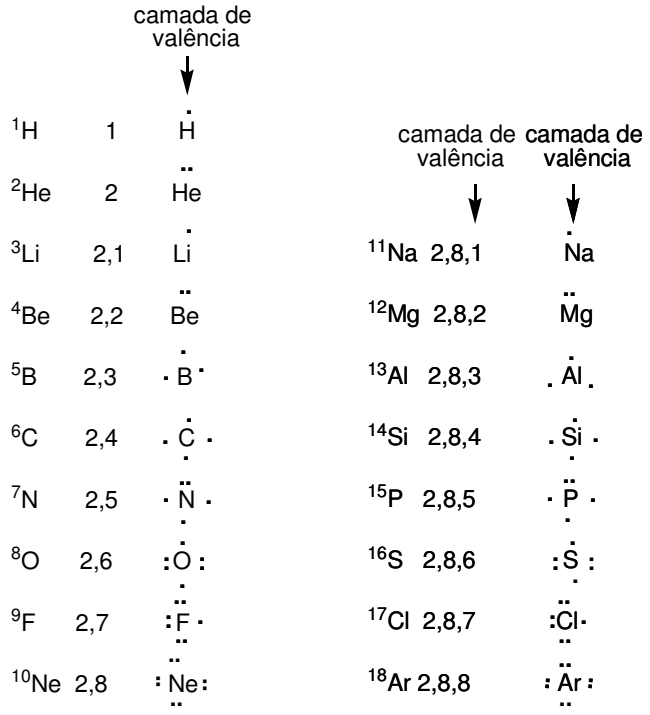
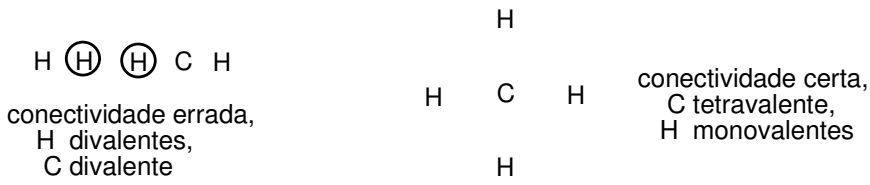


Figura 1.12

Para escrevermos moléculas polinucleares, usando a representação de Lewis, devemos seguir três passos simples, que iremos detalhar agora. Tomemos inicialmente como exemplo, estruturas de substâncias neutras como o metano, a amônia, a água e o ácido fluorídrico (CH_4, NH_3, H_2O e HF). Vamos seguir os seguintes passos:

1- Escreva os átomos da molécula, sem colocar nenhum elétron, ajustando a conectividade dos átomos da maneira que lhe parecer mais razoável. Neste passo, nos baseamos nas valências de cada átomo envolvido na ligação (figura 1.13).

Metano



Amônia

H N Ⓗ H

conectividade errada,
H divalente,
N divalente

H N H
H

conectividade certa,
N trivalente,
H monovalentes

Água

O Ⓗ H

conectividade errada,
H divalente,
O monovalente

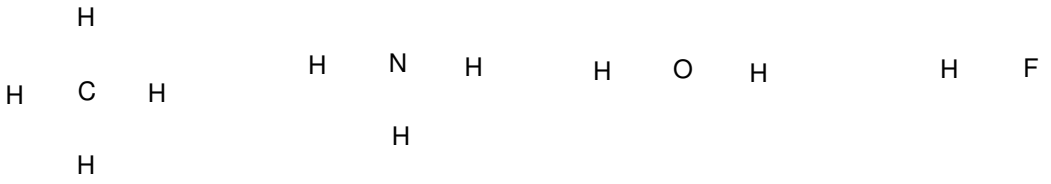
H O H

conectividade certa,
O divalente,
H monovalentes

Ácido fluorídrico H F única possível

Figura 1.13

2- Some todos os ***elétrons na camada de valência*** dos átomos envolvidos na formação da molécula, encontrando o total de elétrons. Este "sopão" total de elétrons é que deverá ser distribuído na molécula (figura 1.14).



C (4e) + 4H (4X1e) = 8 elétrons

N(5e) + 3H (3X1e) = 8 elétrons

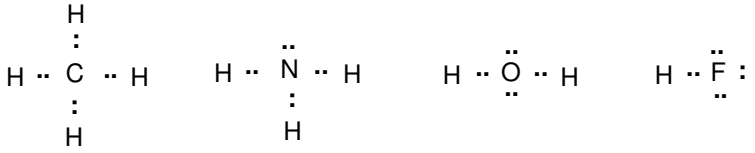
O (6e) + 2H (2X1e) = 8 elétrons

F (7e) + 1H (1e) = 8 elétrons

Figura 1.14

3- Agora, distribua estes elétrons na molécula, tentando encontrar o maior número possível de átomos com **oito elétrons** na camada de valência (**regra do octeto**) para os átomos do 2º período ou com **2 elétrons** para o átomo de hidrogênio (figura 1.15).

Estruturas de Lewis

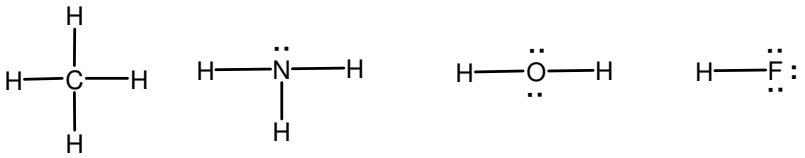


metano amônia água ácido fluorídrico

Figura 1.15

Note que todos os átomos do 2º período (C, O, N e F) estão com o octeto completo, igual ao gás nobre Neônio, de acordo com a **regra do octeto**. Já o hidrogênio está com dois elétrons, igual ao gás nobre hélio. Nestas estruturas de Lewis cada par de elétrons envolvidos em uma ligação química pode também ser representado por um traço, sendo esta a fórmula de traços.

Cabe destacar que nas estruturas de Lewis da água e da amônia, os pares de elétrons que não estão envolvidos em ligações químicas, permanecem representados na forma de pontos. Cada par de elétrons deste tipo são chamados de ***elétrons não compartilhados*** ou ***elétrons não ligados*** (figura 1.16).



Formula de Kekulé ou fórmula de traços

Figura 1.16

CARGA FORMAL

Sabendo escrever corretamente as estruturas de Lewis, podemos também aprender a calcular a carga efetiva ou **carga formal** em cada átomo de uma molécula, mediante a aplicação da fórmula abaixo. Cuidado somente para não confundir o número de valência com o número de elétrons na camada de valência. Por exemplo, a valência do átomo de nitrogênio é 3, mas o número de elétrons na camada de valência do átomo de nitrogênio é 5 (relembre o início desta seção) (figura 1.17).

$$C_{formal} = (\text{nº } e^- \text{ na camada de valência do átomo}) - (\text{nº } e^- \text{ não ligados}) - (\text{nº de ligações})$$

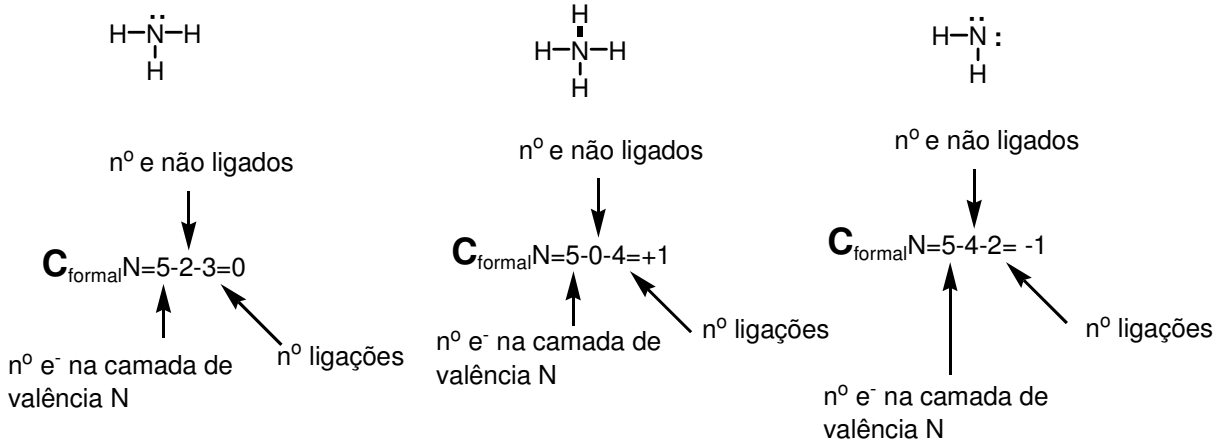


Figura 1.17

Exercício resolvido: Calcule a carga formal das espécies químicas mostradas na figura 1.18.

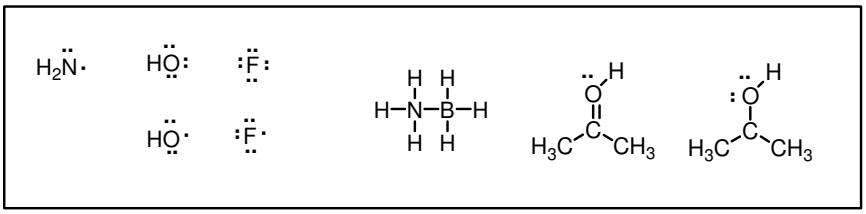


Figura 1.18

Resolução (figura 1.19)**:**

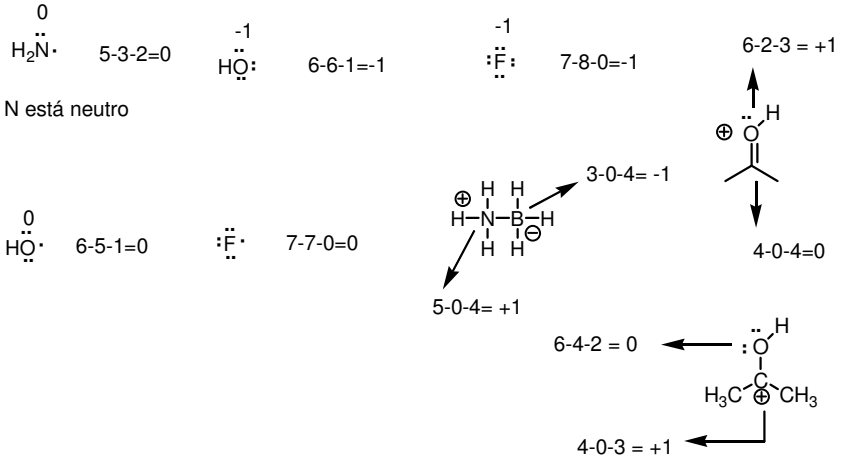
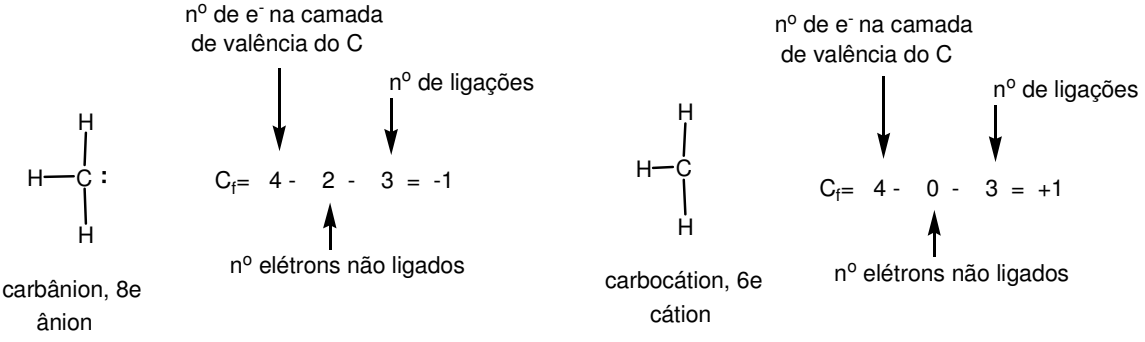


Figura 1.19

Consideremos agora outras possibilidades eletrônicas para o carbono nas moléculas orgânicas, como os carbânions, radicais livres e carbocátions mostrados na figura 1.20. Nestas espécies, formalmente oriundas do metano por perda de próton, hidrogênio radical e hidreto, respectivamente o carbono apresenta carga formal -1, 0 e +1. As cargas formais podem ser calculadas usando a equação mostrada anteriormente.



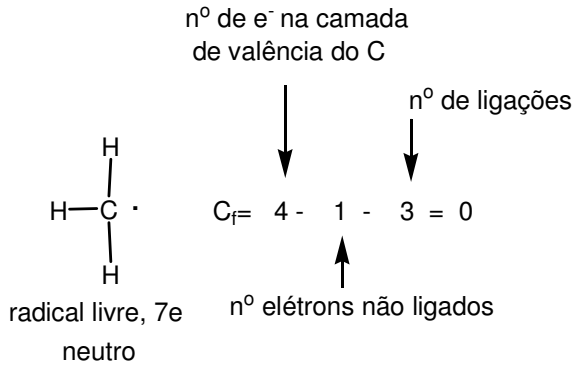


Figura 1.20

Vamos analisar alguns exemplos adicionais, como as estruturas de Lewis neutras ($C_{f.}$=.0) que se pode escrever para as fórmulas moleculares CH_5N, C_2H_7N e C_3H_9N.

Usando os dois primeiros passos descritos anteriormente, observamos que há uma só possibilidade razoável (baseado nas valências dos átomos) para CH_5N. Por outro lado, mais de uma possibilidade estrutural pode ser escrita, para a segunda e terceira fórmula molecular.

No terceiro passo, confirmamos que estas são possibilidades condizentes com a regra do octeto. Estas estruturas, de conectividades diferentes e de mesma fórmula molecular, são chamadas de **isômeros constitucionais** (figura 1.21), como veremos com mais detalhes no capítulo 3.

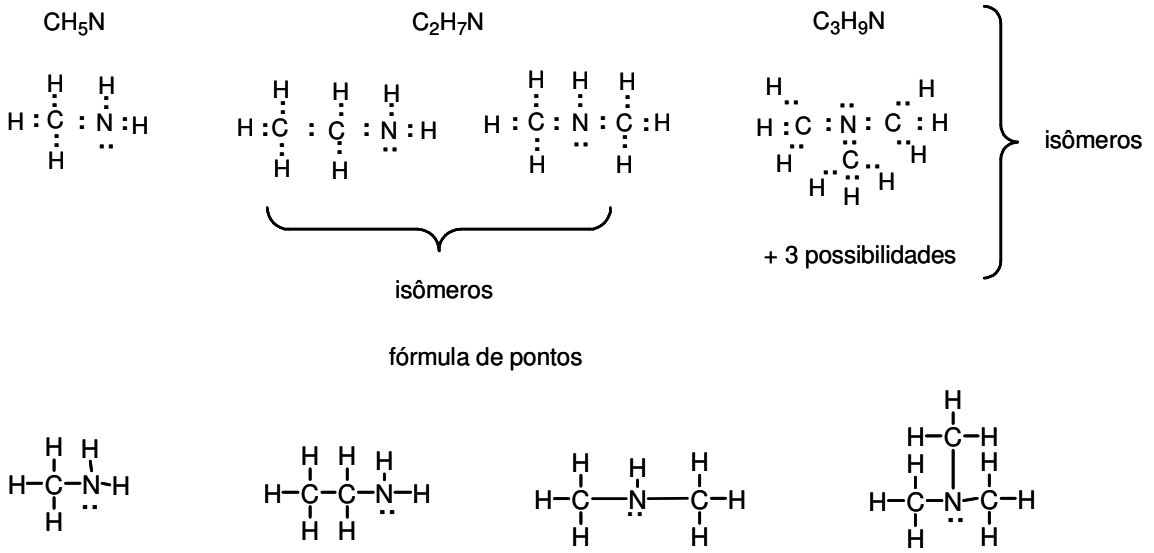
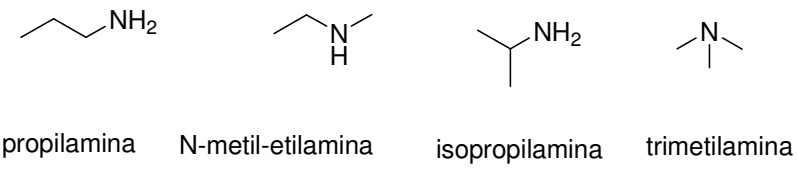


Figura 1.21

Exercício resolvido: Escreva as estruturas de linha para todos os isômeros de fórmula molecular igual a C_3H_9N.

Resolução (figura 1.22)**:**

C_3H_9N



propilamina N-metil-etilamina isopropilamina trimetilamina

Figura 1.22

Consideremos a seguir as possíveis estruturas de Lewis neutras para as fórmulas estruturais CH_4O e C_2H_6O. Novamente observamos a possibilidade de escrever mais de uma estrutura para uma mesma fórmula molecular (C_2H_6O), conduzindo a estruturas isoméricas. Neste caso, estes isômeros possuem funções químicas diferentes (função álcool e função éter, figura 1.23)

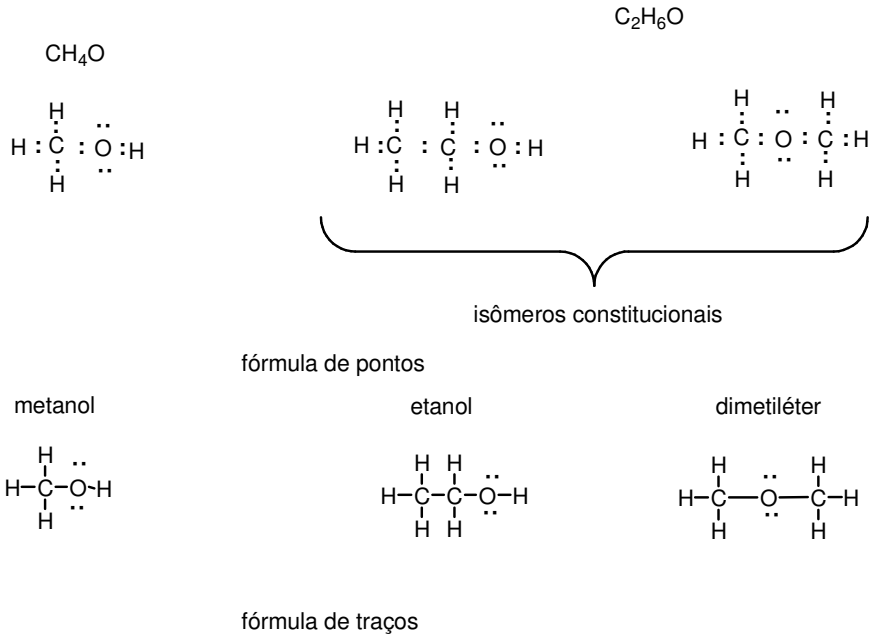


Figura 1.23

Exercício resolvido: Escreva as estruturas de linha para todos os isômeros de $C_4H_{10}O$.
Resolução (figura 1.24)**:**

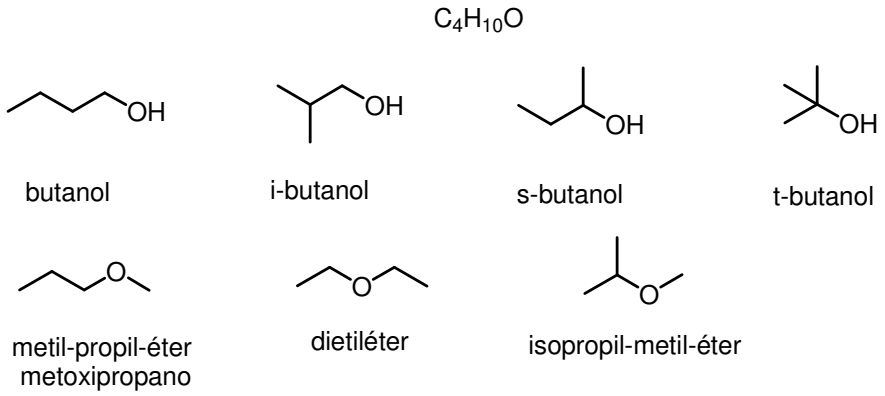
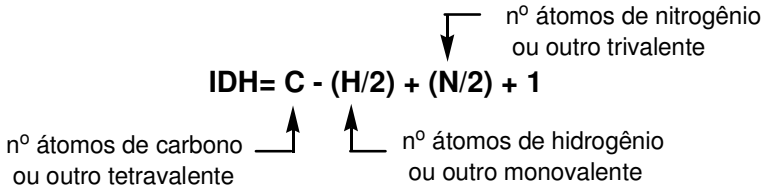


Figura 1.24

A presença de uma ***ligação dupla*** na estrutura de uma substância ou a presença de um ***ciclo*** aumenta o grau de insaturação ou ***Índice de Deficiência de Hidrogênios*** (**IDH**) desta substância em uma unidade. Isto ocorre devido ao fato de encontrarmos nos **alcenos** menos dois átomos de hidrogênio do que o correspondente **alcano**. Por outro lado, uma ligação tripla confere o grau de insaturação ou IDH duas unidades a mais que o correspondente alcano. Para calcularmos o IDH de uma molécula, usamos a equação mostrada na figura 1.25, conhecendo-se a sua fórmula molecular:



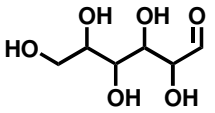
o átomo de oxigênio (ou outro divalente) não é contado

Exemplos:

$C_6H_{12}O_6$ (glicose)	C_5H_5N (piridina)	C_6H_{12} (cicloexano)
IDH= 6 - (12/2)+ 1 = 1	IDH= 5 - (5/2) + (1/2)+1 = 4	IDH= 6 - (12/2) + 1 = 1

Figura 1.25

O IDH = 1 para o açúcar é oriundo da presença de uma ligação C=O, o da piridina deve-se a presença de 3 ligações duplas e a existência de um sistema cíclico na estrutura. No cicloexano deve-se a presença de um sistema cíclico na estrutura (figura 1.26).



um açúcar

IDH=1

piridina

IDH=4

cicloexano

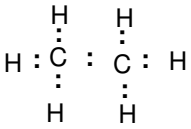
IDH=1

Figura 1.26

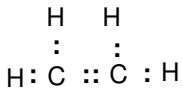
Vejamos como o conhecimento do IDH pode ser útil na determinação estrutural de uma substância. Consideremos como exemplo, as possíveis estruturas de Lewis neutras para as fórmulas estruturais C_2H_6, C_2H_4 e C_2H_2.

Em C_2H_6, o IDH = 0, e esta estrutura não pode ter nenhum sistema cíclico e nem ligação dupla. Já para C_2H_4 e C_2H_2 os IDH são +1 e +2, respectivamente. Como não podemos construir um ciclo com dois carbonos, as insaturações representam à presença de uma ligação dupla e uma ligação tripla, respectivamente (figura 1.27).

Todos os carbonos estão com 8 elétrons



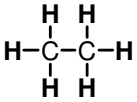
14 elétrons

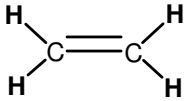


12 elétrons

10 elétrons

Fórmula de pontos





Fórmula de traços

Figura 1.27

Exercício resolvido. Escreva as possíveis estruturas de linha neutras para as fórmulas moleculares C_3H_6 e C_4H_8

Resolução (figura 1.28)**:**

C_3H_6

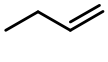
IDH= 3-(6/2) +1= 1

prop-1-eno

ciclopropano

C_4H_8

IDH= 4-(8/2) +1= 1

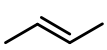


but-1-eno

(Z)-but-2-eno

ciclobutano

2-metil-prop-1-eno



(*E*)-but-2-eno

Figura 1.28

Nos próximos exemplos, consideramos as possíveis estruturas de Lewis neutras, que podem ser escritas para as fórmulas moleculares C_2H_4O, C_2H_5N e C_2H_3N. Os correspondentes índices de insaturação são 1, 1 e 2, respectivamente.

Analisando as conectividades possíveis para C_2H_4O, podemos escrever duas estruturas compatíveis com a valência dos átomos e com possibilidades para formar uma ligação dupla (figura 1.29).

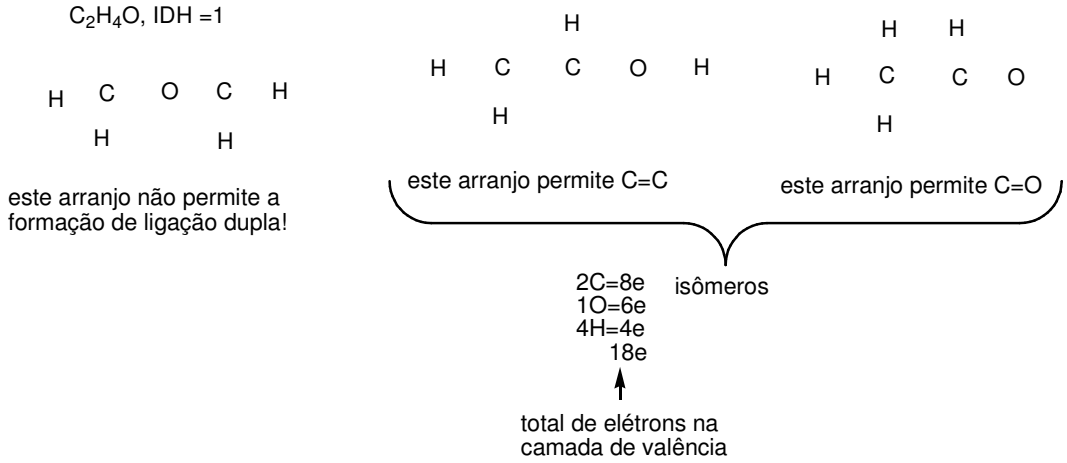


Figura 1.29

Estas duas estruturas estão corretas e na verdade são também isômeros. Este é um tipo especial de isomeria chamada de **tautomeria** (figura 1.30) e será abordada quando tratarmos do estudo dos aldeídos e cetonas, na disciplina de química orgânica 2.

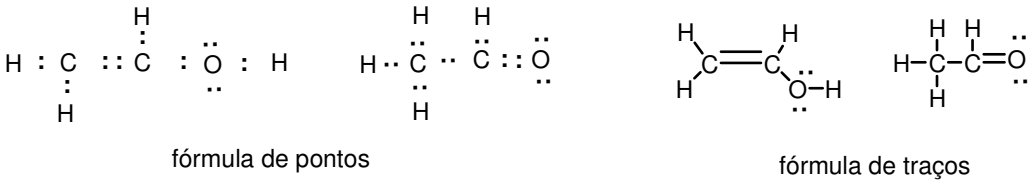
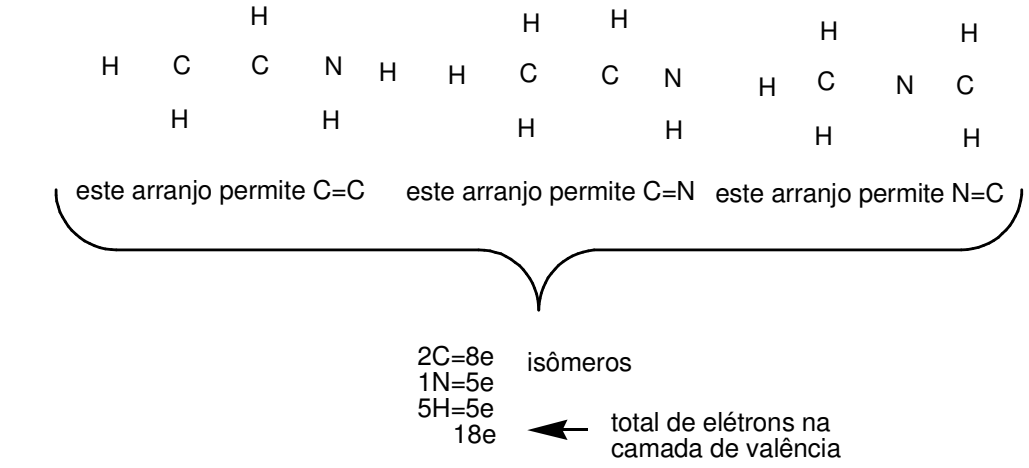
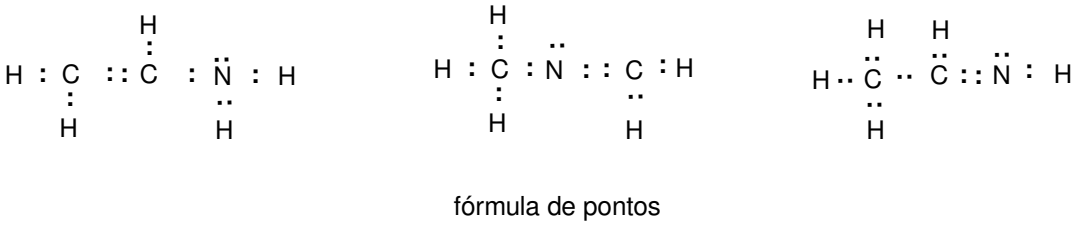


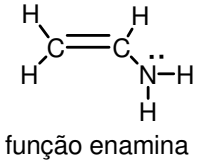
Figura 1.30

No próximo exemplo, consideramos as possíveis estruturas de Lewis neutras, que podem ser escritas para as fórmulas moleculares C_2H_5N (IDH= 1). Tal qual no caso anterior, analisando as conectividades possíveis para C_2H_5N, podemos escrever duas estruturas compatíveis com a valência dos átomos e com possibilidades para formar uma ligação dupla e essas substâncias são chamadas de tautômeros (figura 1.31).

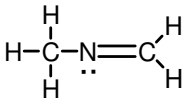




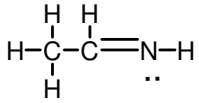
fórmula de pontos



função enamina



função imina



função imina

fórmula de traços

Figura 1.31

Já a fórmula molecular C_2H_3N (IDH=2) pode ser representada pelas duas estruturas de Lewis neutras, mostradas na figura 1.32

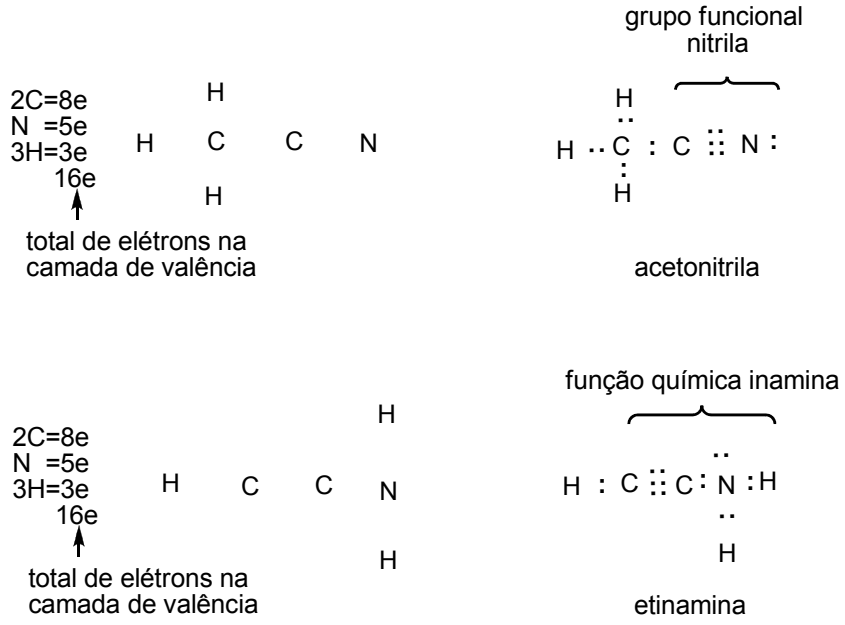


Figura 1.32

Podemos escrever três estruturas de Lewis para a molécula de dioxigênio (O_2) (figura 1.33). Na primeira estrutura, um dos átomos de oxigênio tem o octeto completo e o outro seis elétrons. A terceira estrutura, a direita, é a estrutura que está mais de acordo com a teoria proposta por Lewis e é a que neste ponto deveríamos considerar a mais correta. Entretanto, dados espectroscópicos sobre a molécula de O_2 indicam que ela é **paramagnética** e a segunda estrutura é a mais adequada ao fato experimental. Cabe destacar, que estamos apresentando uma teoria qualitativa e altamente usual, mas que pode apresentar algumas exceções como neste caso. A explicação para a estrutura do O_2 ser dirradicalar é compreendida usando a teoria dos orbitais moleculares, apresentada na seção 1.3.

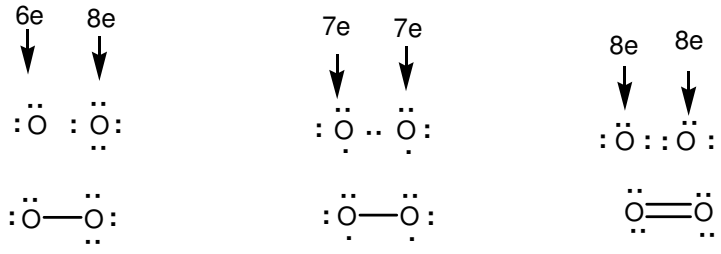


Figura 1.33

A molécula de nitrogênio também admite três estruturas de Lewis, sendo aquela, onde ambos os átomos têm o octeto completo, a preferida. Em contraste com o oxigênio, o nitrogênio, que não é paramagnético, não apresentando contribuição da terceira estrutura de Lewis (figura 1.34).

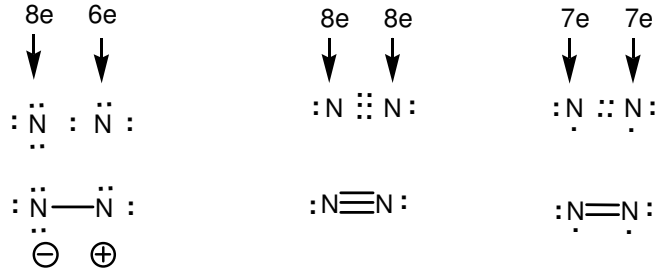


Figura 1.34

O monóxido de carbono, por sua vez, admite três estruturas de Lewis neutras, sendo a mais estável aquela na qual os átomos de C e O ficam com o octeto completo (a da direita), a despeito da separação de cargas nesta estrutura (figura 1.35).

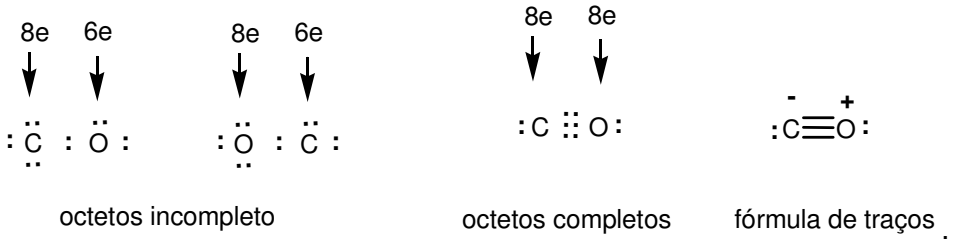
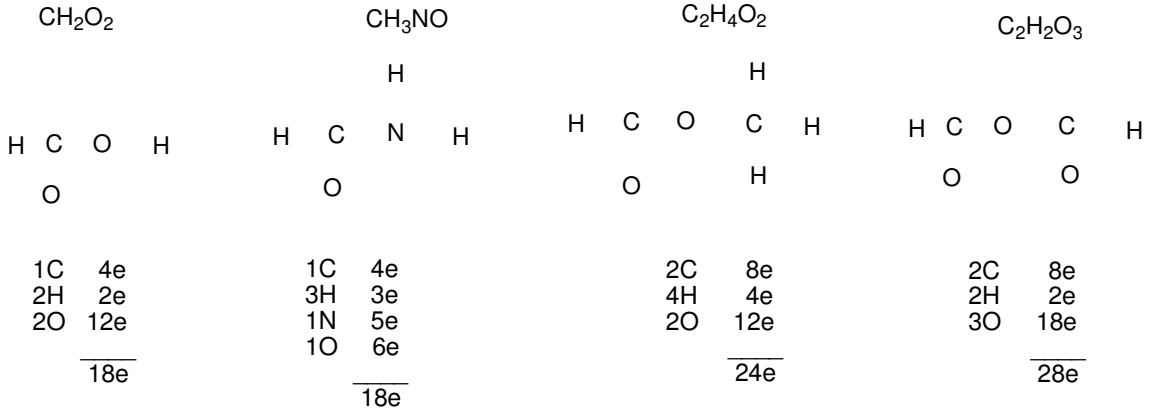


Figura 1.35

Na Figura 1.36, são representadas as principais estruturas de Lewis de uma série de funções da química orgânica, visando habituá-lo com essas representações.



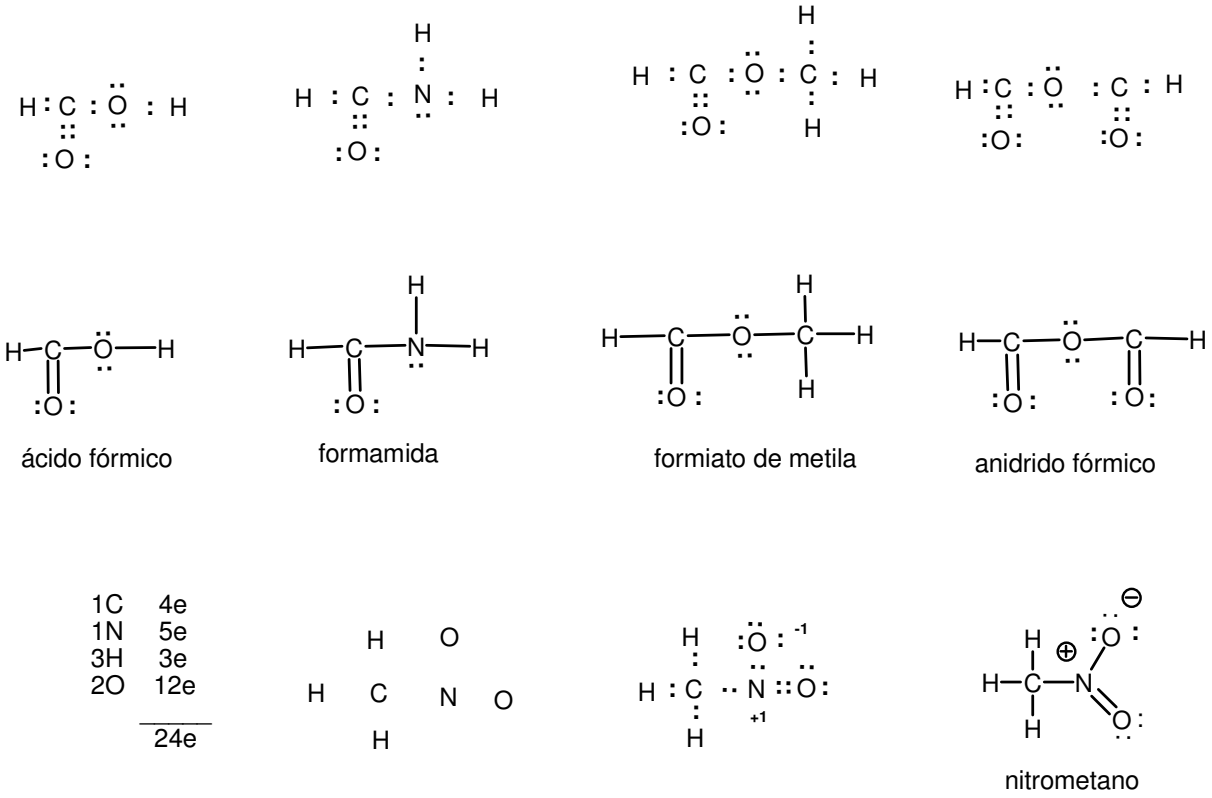
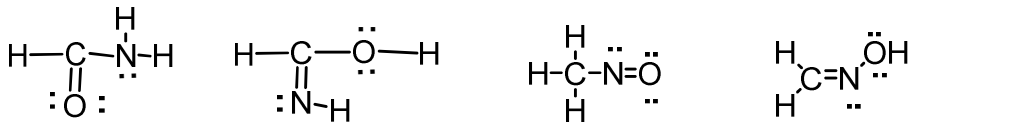


Figura 1.36

Exercício resolvido: Escreva a outra estrutura isomérica, compatível com a teoria dos octetos, para a formamida.

Resolução:



Consideremos agora alguns exemplos envolvendo elementos do terceiro período da tabela periódica. Estes átomos se comportam em alguns casos, como os do segundo período, buscando compartilhar elétrons para assumir uma configuração eletrônica semelhante a do Ar, com **oito elétrons** na camada de valência. Em alguns outros casos, os átomos do terceiro período (ou períodos maiores) podem compartilhar elétrons até formarem 18 elétrons na camada de valência. Esta diferença marcante entre os átomos de períodos superiores ao segundo período, se oriunda na possibilidade dos átomos de períodos superiores poderem ***expandir o octeto*** fazendo uso dos orbitais do tipo d (abordaremos os orbitais na seção subseqüente) Como podemos observar na análise das moléculas de H_2S e PH_3, todos os átomos possuem carga formal zero com o **octeto completo**, e o enxofre e o fósforo apresentam elétrons não compartilhados, como no caso da água e da amônia.

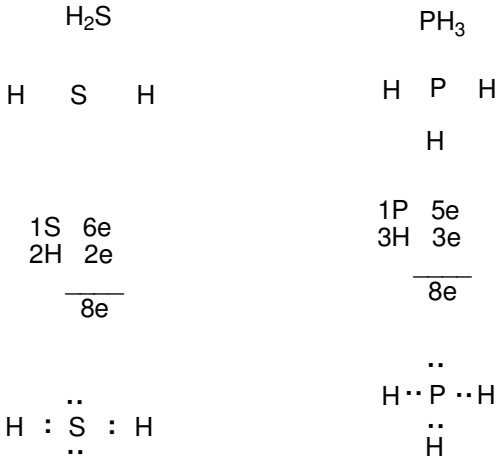


Figura 1.37

Exercício proposto: Represente as possíveis estruturas de Lewis para as seguintes fórmulas estruturais.

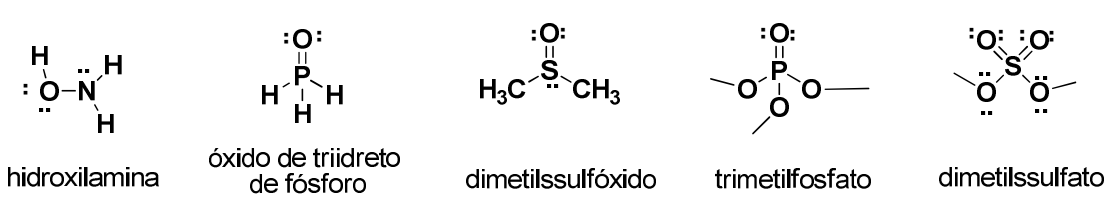


Figura 1.38

Note que átomo do terceiro período contém mais de oito elétrons na camada de valência,podendo ter até 18 elétrons

Tal qual os átomos de oxigênio e nitrogênio nas aminas e os álcoois, os átomos de enxofre e o fósforo nos sulfetos e fosfitos possuem elétrons não ligantes que podem ser usados para estabelecer ligações químicas adicionais. Nos sulfetos, apenas um dos pares de elétrons não ligados ao enxofre é usado para uma ligação com o oxigênio, enquanto que nos sulfatos, os dois pares de elétrons estão envolvidos em ligação com o oxigênio. Nos derivados de fósforo, como somente um par de elétrons não ligados é disponível, a expansão da valência ocorre com adição de apenas um átomo de oxigênio à molécula, como nos exemplos dos fosfatos (figura 1.39 e figura 1.40).

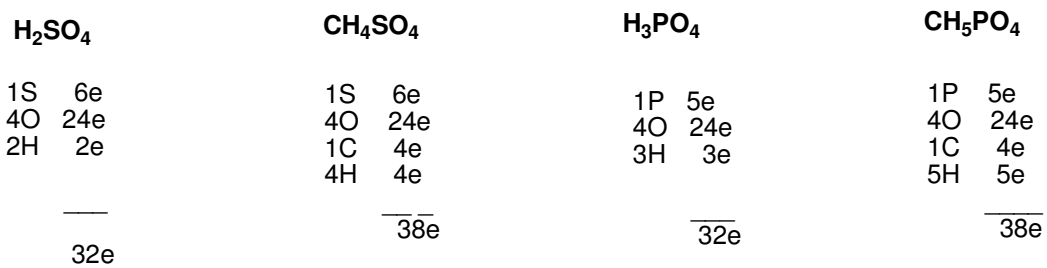


Figura 1.39

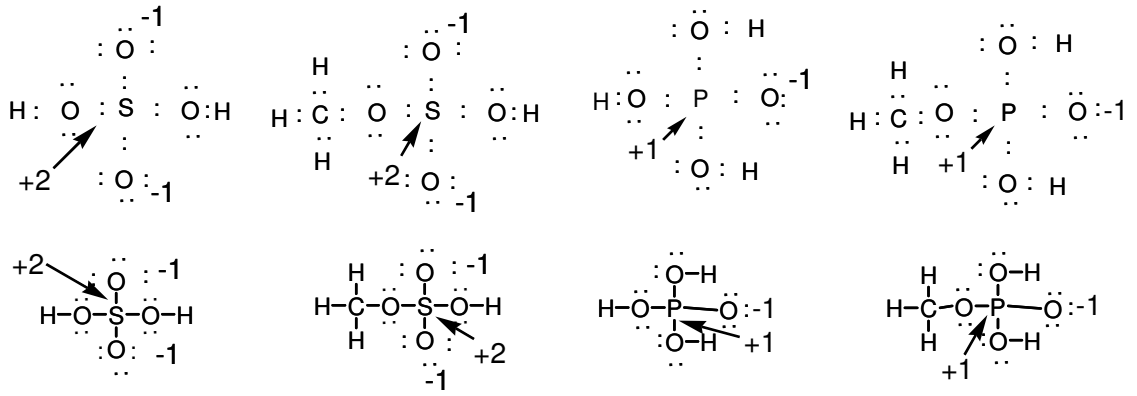


Figura 1.40

Teoria da Ressonância

Quando duas estruturas químicas apresentarem exatamente a mesma posição geométrica dos átomos na molécula e exista somente uma modificação entre as ***"posições" dos elétrons,*** denominamos estas estruturas de ***formas canônicas*** ou ***estruturas de ressonância***. Vejamos o caso do cátion $C_3H_5^+$ (cátion alila, figura 1.14).

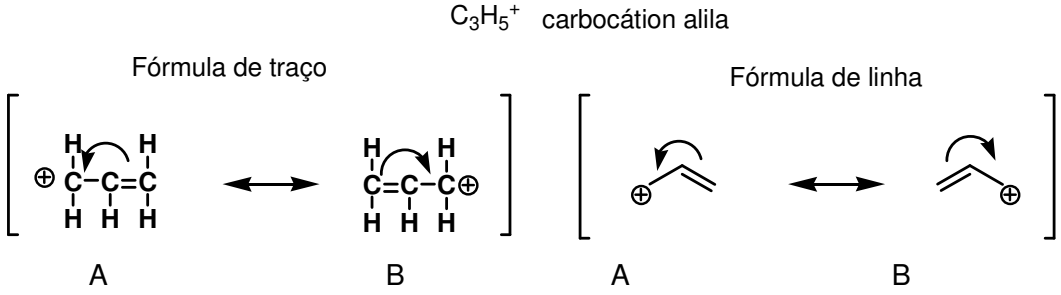
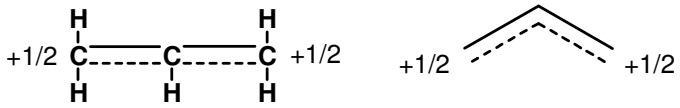


Figura 1.41

Observamos que a estrutura nuclear de **A** é idêntica a de **B**, variando somente a posição da ligação dupla. Na verdade, se houver uma modificação dos elétrons da ligação dupla de **A** (sendo o "fluxo" de elétrons representado pela seta curva) para o carbono positivo, encontramos uma outra estrutura eletrônica (forma canônica) **B**. A seta de duas pontas representa este fenômeno, que é chamado de **ressonância**. A representação fica facilitada pelo uso das fórmulas de linha, mostradas na direita da figura anterior. Cabe destacar que **A** e **B** são apenas representações da estrutura verdadeira. Na verdade, **A** e **B** não existem de fato. O que existe é o ***híbrido de ressonância***, que é á media ponderada (quanto mais ***estável*** for a forma canônica mais ela tem "peso" na estrutura do híbrido) das estruturas canônicas. Neste caso do **cátion alila**, como a estrutura de **A** é igual a estrutura de **B**, e elas tem as mesmas importâncias na formação do híbrido. Assim, como um dos carbonos da extremidade de **A** é positivo e em **B** este mesmo carbono é neutro, a sua carga parcial é +1/2 (figura 1.42).

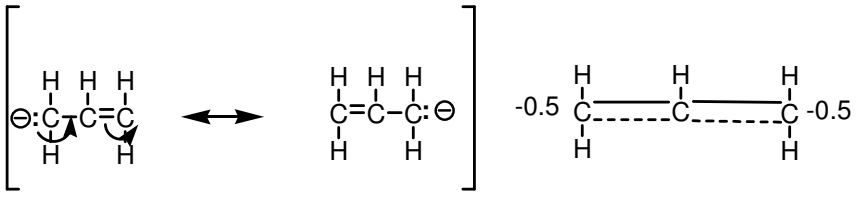


Híbrido de ressonância

Fórmula de traços Fórmula de linha

Figura 1.42

Da mesma forma mostrada para o cátion alila, o ânion alila pode ser escrito de duas formas eletronicamente distintas, onde os núcleos encontram-se rigorosamente nos mesmos lugares, seja em **C** ou em **D**. Note, na representação de traços para a forma canônica **C**, que o "movimento" dos elétrons à partir do ***carbânion*** (carbono negativo, da esquerda) para a direção do carbono do meio (CH), tornaria este carbono central um carbono com 10 elétrons, o que é proibido pela regra do octeto. Assim, há o rompimento de uma ligação dupla do carbono central para o carbono da direita, sincronicamente à "chegada" deste par de elétrons ao carbono central, conduzindo a formação da forma canônica **D**. Novamente, gostaria de destacar que as estruturas **C** e **D** são estruturas virtuais (não existem em nenhum momento)! A estrutura verdadeira é a mistura destas duas formas (híbrido de ressonância). Como neste caso (cuidado, pois nem sempre será assim!) a estrutura **C** e **D** tem a mesma energia e podemos considerar que cada uma delas contribui 50% para a formação da espécie real, que é o híbrido de ressonância (figura 1.43).



Formas canônicas hibrido de ressonância

C **D**

Figura 1.43

Cabe aqui, uma pequena analogia que costumo usar nas aulas de química orgânica, tentando descrever qualitativamente o que são formas canônicas, para que servem e o que é o híbrido de ressonância.

Sabemos que uma mula é o cruzamento de uma égua com um jumento. Vamos imaginar que a égua é uma forma canônica e o jumento é outra forma canônica. A mula é o híbrido de ressonância. Note que a mula (híbrido de ressonância) apresenta características da égua e do jumento (formas canônicas). Entretanto a mula é sempre a mula! Ela ***jamais*** será, de vez em quando um jumento, de vez em quando uma égua. Ela sempre será uma mula. Assim são as formas canônicas. Elas ***jamais estarão em equilíbrio*** não sendo, de vez em quando a **C**, de vez a **D**. As formas canônicas são apenas representações virtuais (a única diferença

nesta nossa analogia é que a égua e o jumento existem e as formas canônicas não) que conferem características ao híbrido de ressonância. Assim, a seta representa ressonância e é necessário jamais trocá-las pela seta , que representa equilíbrio, um conceito completamente diferente.

Antes de avançarmos para outros exemplos sobre ressonância, cabe destacarmos outro ponto importante para nivelarmos o linguajar químico. ***Uma seta completa, indica a transferência de 2 elétrons no sentido da seta. Uma meia seta representa a transferência de 1 elétron*** (figura 1.44).

Figura 1.44

Vamos analisar outros exemplos do fenômeno da ressonância, fazendo as estruturas de Lewis para o carbonato (CO_3^{-2}, figura 1.45)

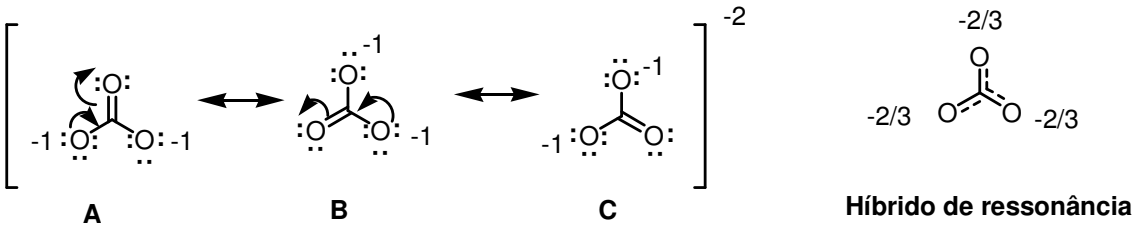


Figura 1.45

Note que **A** pode ser convertido em **B** e **B** em **C** pelo fluxo dos elétrons mostrados acima. Novamente as formas canônicas **A**, **B**, e **C** têm pesos iguais na escrita do híbrido. Assim, como temos no carbonato duas cargas negativas espalhadas em 3 oxigênios, a carga em cada oxigênio é de -2/3.

Entretanto, nem sempre as estruturas canônicas tem o mesmo "peso" e uma pode contribuir mais que a outra na formação do híbrido. Vejamos alguns exemplos. Iremos agora em diante usar a representação de linha. Não avance, se ainda está com dúvida de sua representação. Volte ao tópico 1.1, releia-o, tire dúvidas com colegas e com seu professor. ***A compreensão equivocada deste tipo de representação irá comprometer todo o aprendizado daqui a diante!***

Nos exemplos a seguir, apresentamos três ânions de carbono. Observe no primeiro caso que a carga negativa pode ser escrita de duas formas, com a "colocação" da carga no outro carbono (forma canônica **B**). Como os dois ânions se localizam em carbonos e as duas formas canônicas **A** e **B** são iguais em "peso", podemos escrever o híbrido com a carga de -0.5 em cada um dos carbonos, sem necessidade de nenhum cálculo. Entretanto, nos dois casos subseqüentes isto não é possível. No segundo caso, a "transferência de elétrons" conduz a

uma forma canônica onde os elétrons estarão localizados no átomo de nitrogênio (forma canônica **D**). Como a eletronegatividade (afinidade por elétrons) do N é maior que a do carbono, a forma canônica **D** contribui mais ao híbrido do que a **C**. Como não sabemos ***o quanto de carga está em cada átomo***, escrevemos somente um δ^- (delta menos) e chamamos isto de ***carga parcial*** (figura 1.46). No último exemplo, a carga negativa fica localizada no carbono (forma canônica **E**) ou no átomo de oxigênio (forma canônica **F**). Novamente, como o átomo de oxigênio é mais eletronegativo que o carbono, a forma canônica que coloca a carga negativa nele (forma canônica **F**) terá uma maior participação ao híbrido de ressonância.

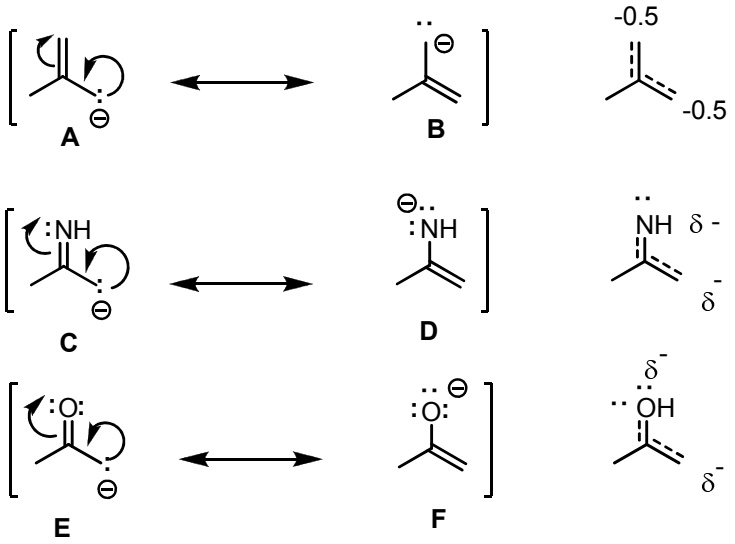


Figura 1.46

Voltaremos com mais detalhes na teoria de ressonância, quando apresentarmos a ***teoria da ligação de valência*** (seção 1.3). Na teoria de Lewis, o necessário, a saber, é que se podemos escrever mais de uma estrutura eletrônica, mantendo exatamente as disposições dos átomos, elas serão estruturas canônicas e elas terão um papel importantíssimo na compreensão da reatividade química. No momento, gostaria de destacar que uma carga deslocalizada em vários átomos confere significativa estabilidade à molécula.

Exercícios resolvidos ou propostos: Escreva todas as formas canônicas e os híbridos de ressonância para o ozônio (O_3), a azida (ânion N_3), o fenol (C_6H_6O), o ácido fórmico (H_2CO_2) e a acetona (C_3H_6O).

Exercícios propostos: escreva as estruturas de Lewis para as seguintes moléculas: HNO_3, CH_3F,CO_2, CH_2O, HF.

Resolução (figura 1.47)**:**

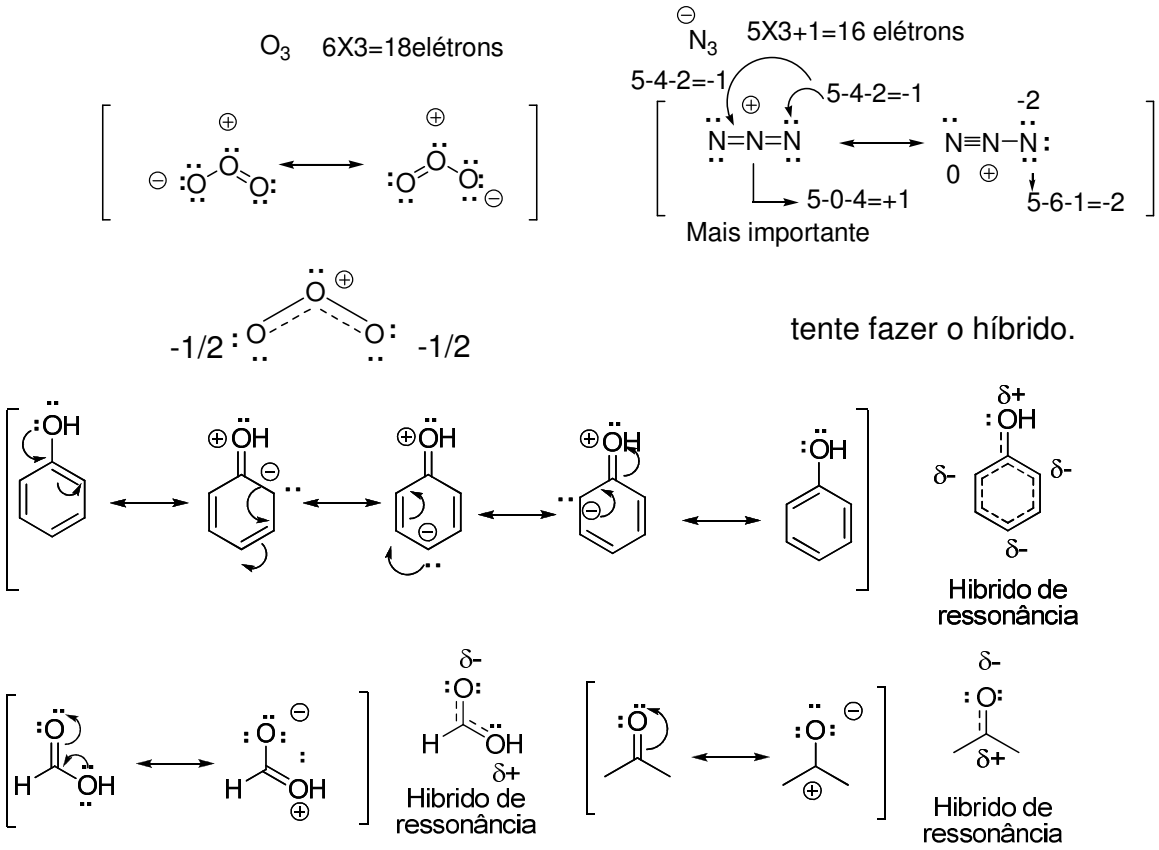


Figura 1.47

Exercício proposto: Com base nos conhecimentos apresentados até aqui, qual entre as moléculas abaixo seria ávida por elétrons e qual seria doadora de elétrons em uma possível reação entre elas. Mostre o produto esperado.

$$BH_3 + NH_3 \longrightarrow$$

Exercícios Resolvidos: escreva as formas de ressonância para a anilina e o íon fenolato (ânion do fenol).

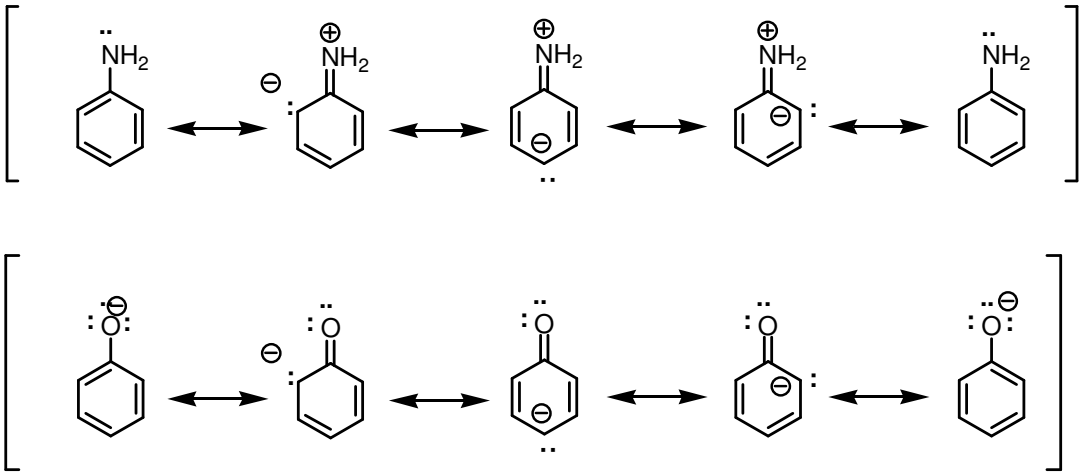


Figura 1.48

Exercício proposto: escreva os híbridos de ressonância para as formas canônicas anteriores.

CONTRIBUIÇÕES DAS FORMAS CANÔNICAS AO HÍBRIDO DE RESSONÂNCIA

O conceito da estrutura canônica já foi apresentado. Enfocamos que nenhuma das formas canônicas "existem". Elas contribuem para a estrutura real do híbrido de ressonância. Mas, quanto cada uma contribui? A estrutura do híbrido pode se assemelhar mais com uma dada forma canônica? A resposta é sim. Na verdade, ***quanto mais estável for a forma canônica maior será a contribuição que ela terá na estrutura do híbrido de ressonância.*** A forma canônica com o octeto completo e neutra, é a que mais contribui, seguida da forma canônica carregada de maior número de átomos do segundo período com octetos completos. Caso a forma canônica seja iônica e com os octetos completos em todos os átomos, forma canônica que alocar a carga negativa em um átomo mais eletronegativo ou a carga positiva em átomo mais eletropositivo será a subseqüente em contribuição (figura 1.49). Por último, quando tudo empata, quanto mais próximas estiver a carga de sinais opostos = maior contribuição terá a forma canônica e quanto mais próximas estiver a carga de sinais iguais = menor a contribuição da forma canônica. Vejamos um exemplo com o acetato de etila.

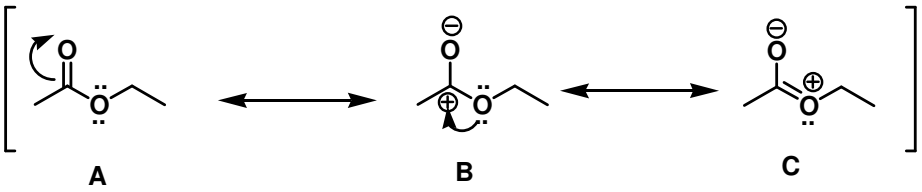


Figura 1.49

A estrutura **A** na figura 1.49 é a que mais contribui ao híbrido, pois ela está neutra e com os átomos com os octetos completos. A segunda em contribuição é a forma canônica **C**, devido ela estar com todos os seus átomos do segundo período da tabela periódica com os ***octetos completos***. A terceira em contribuição (mas tendo muita importância para compreender reatividade química) é a forma canônica **B**. Nesta o carbono está com 6 elétrons, sendo de maior energia.

Exercícios resolvidos: Escreva as estruturas de Lewis das formas canônicas, classifique-as na ordem de estabilidade. Escreva um híbrido de ressonância para cada estrutura.

SO_2 (dióxido de enxofre)
NO_2^+ (cátion nitro)
NO_2^- (ânion nitrito)
$NaHSO_3$ (bissulfito de sódio)
Resolução:

SO_2 (dióxido de enxofre)

1º passo colocar os átomos na posição razoável (tentativa)

O S O

2º passo : contar todos os elétrons de valência

2O, 2X 6 e^- = 12e
S 6 e= 6e
18e

3º passo colocar os 18 elétrons na molécula, tentando fazer o maior número de octetos completos nos átomos do 2º período da tabela periódica.

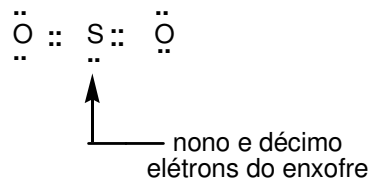


Figura 1.50

No terceiro passo temos um caso interessante. Já colocamos 16 elétrons na molécula e todos os átomos ficaram com octetos completos. Entretanto, onde vamos alocar os dois elétrons que estão faltando colocar na molécula? Como comentamos anteriormente, a ***regra do octeto*** vale somente para átomos do segundo período. Como o átomo do enxofre é do terceiro período, ele pode sofrer **expansão de octeto** e ter até 18 elétrons (podemos compreender melhor pela teoria da ligação de valência, que abordaremos em seguida, pelo uso de orbitais d). Assim, quando tivermos elétrons em excesso para alocarmos e tivermos átomos do terceiro período ou de períodos superiores, estes átomos podem portar estes elétrons em excesso.
Podemos escrever outras formas de ressonância para o SO_2, como mostrado na figura 1.51.

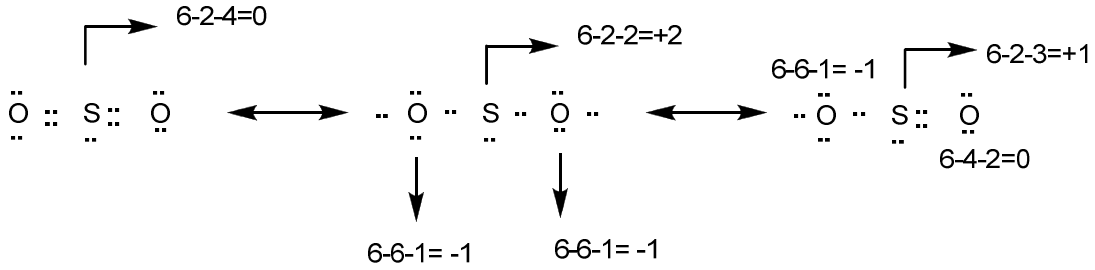
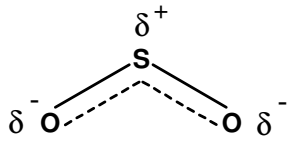


Figura 1.51

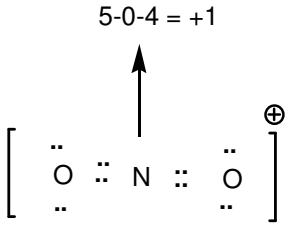
Note que a forma canônica da esquerda está neutra e contribui bem mais que a da forma da direita, que está carregada. Entretanto o híbrido de ressonância é o mostrado na figura 1.52.



Hibrido de Ressonância

Figura 1.52

NO_2^+ (cátion nitro)



6e(O)+5e(N)+6e(O)= 17 e
-1e (cátion)
16e

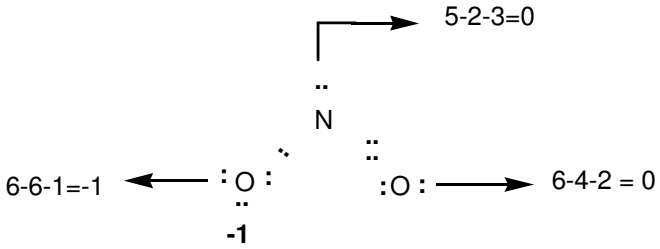
octetos completos

como a carga é positiva, há uma redução de 1e

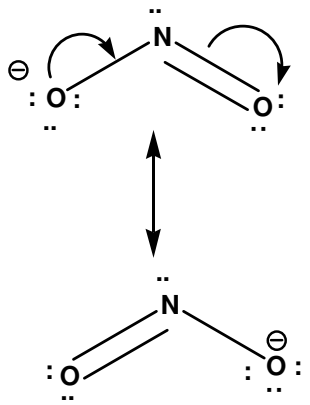
Esta estrutura é a mais contribuitiva

Figura 1.53

NO_2^- (ânion nitrito)



5e(N)+ 2X6e(O)= 17e +1e= 18e
(porque é um ânion



Formas canônicas

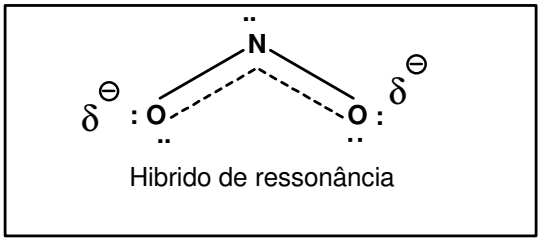
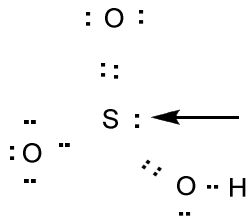


Figura 1.54

HSO_3 (ânion bissulfito)



deixamos o átomo de enxofre com 10 elétrons, pois este é o único átomo do terceiro período da tabela periódica, e pode expandir seu octeto, como explicamos anteriormente

6e(S)+ 18e(3XO)+1e(H)+1e(ânion)=26 elétrons no "sopão" de elétrons

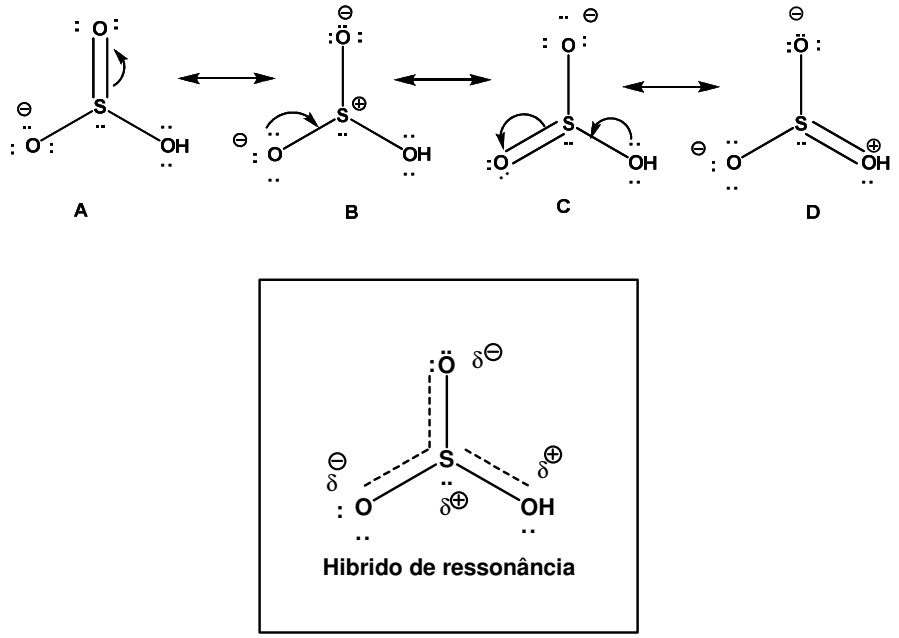


Figura 1.55

1.3- A mecânica ondulatória: Teoria da ligação de valência (VB, "valence bond") e a Teoria dos orbitais moleculares (M.O., "molecular orbital").

Em **1926** houve uma verdadeira revolução mundial na área da química, com o aparecimento da Equação $\hat{H}\Psi=E\Psi$, desenvolvida por Schrödinger, onde $\hat{H}$ é um operador hermetiano chamado de ***hamiltoniano.*** Este operador, quando aplicado na ***função de onda*** Ψ de um determinado elétron de um átomo, fornece a energia E do elétron relacionada a esta função de onda. Segundo Schrödinger, toda a propriedade de um determinado átomo poderia ser calculada, conhecendo-se as diversas funções de onda dos elétrons deste átomo. Como as propriedades são ondulatórias, chamamos esta temática de ***mecânica ondulatória.*** Vejamos esquematicamente na figura 1.56, o átomo de hidrogênio alocado no eixo cartesiano x,y,z.
A função de onda Ψ não tem significado físico, mas o seu quadrado Ψ^2 é a região do espaço onde temos 95% de probabilidade de encontrar o elétron correspondente na energia da função de onda. Ao limitarmos arbitrariamente o espaço, em 95%, se obtêm formas geométricas tridimensionais, chamadas de ***orbitais atômicos***. No ensino médio, vimos os orbitais atômicos do átomo de hidrogênio como 1s, 2s, 2px, 2py, 2pz, 3s, 3px, 3py, 3pz, 3dxy, 3dxz, 3dyz, $3dx^2$-y^2, $3dz^2$, $4s^2$, ... e as formas de alguns deles estão mostradas na figura 1.57.

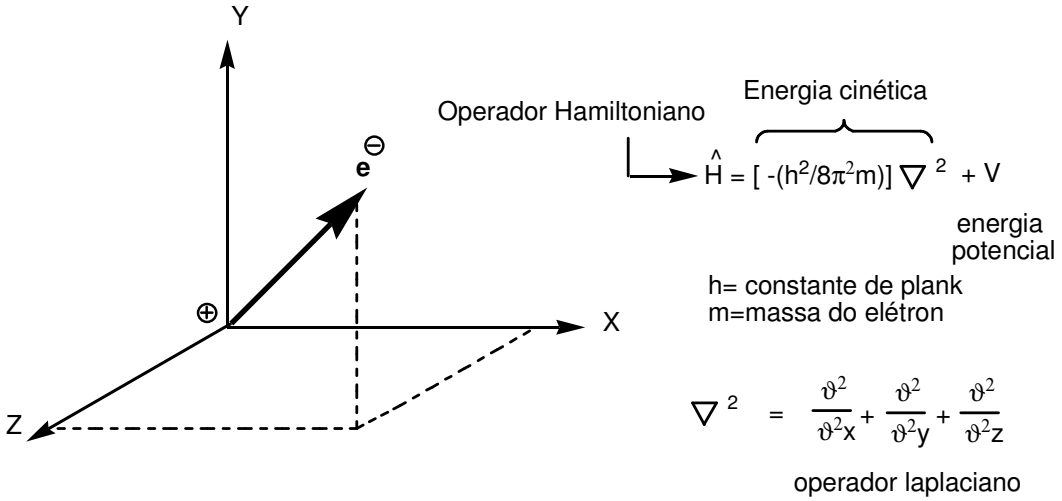


Figura 1.56

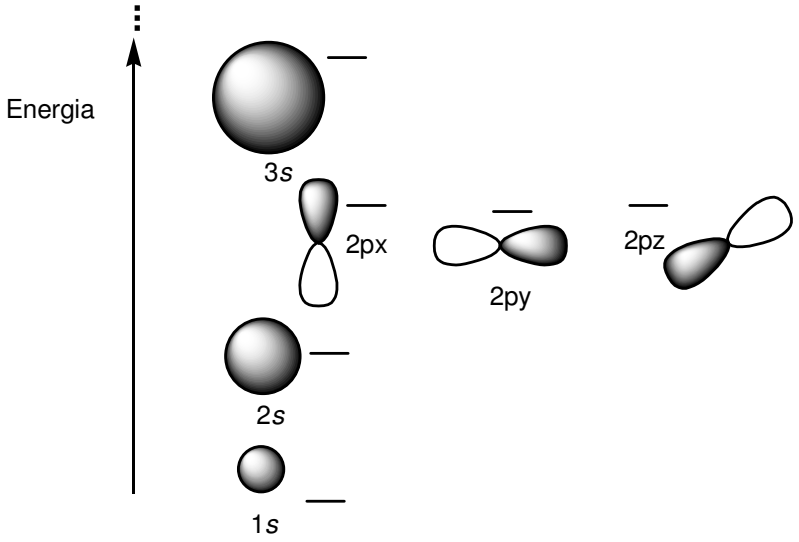


Figura 1.57

O uso da mecânica ondulatória e da equação de Schrödinger foi, como mencionamos, uma grande revolução. Entretanto, ela só foi aplicada EXATAMENTE para o átomo de hidrogênio e outros átomos e moléculas mono eletrônicas. Assim, para que a **mecânica ondulatória** pudesse ser amplamente aplicada em átomos poli eletrônicos e moléculas, foram necessárias duas grandes aproximações matemáticas (esquema 1.1), que resumindo foram:

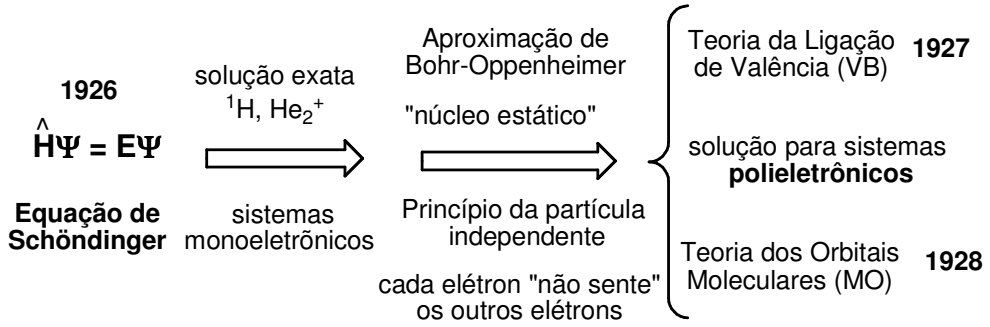
(1) **Aproximação de Bohr-Oppenheimer**, que considera a energia cinética dos núcleos igual a zero, considerando o núcleo relativamente "parado" em relação ao elétrons. Esta aproximação parece "grosseira", mas devemos lembrar que o próton é aproximadamente 1840 vezes maior que o elétron e pode estar no limite das propriedades quânticas e clássicas.

(2) **Princípio da partícula independente**: que "considera" que cada elétron não sente interação eletrônica dos outros elétrons. Temos que admitir que esta aproximação matemática seja realmente "grosseira"! Cabe destacar, que estas aproximações "grosseiras" foram atenuadas pelo desenvolvimento da Teoria da Ligação de Valência (VB), a Teoria dos Orbitais

Moleculares (MO), que veremos logo a seguir, e mais recentemente pela teoria do Funcional da Densidade (DFT).

Não discorreremos aqui os detalhes destas aproximações matemáticas, mais o mais importante é que a **mecânica ondulatória funciona** e serve muito bem para prevermos varias propriedades espectroscópicas, entre outras, de moléculas com várias dezenas de átomos. Alem disto, quando tomamos um fármaco, que foi projetado no computador, baseado na teoria quântica e ele funciona, realmente acreditamos mais ainda nesta teoria.

Em **1928** duas ***"formas de pensar"*** na mecânica ondulatória foram desenvolvidas: a ***Teoria da Ligação de valência (VB)*** e a ***Teoria dos Orbitais Moleculares (MO).*** Seus criadores e seguidores defendem arduamente até hoje a superioridade de suas teorias. Na verdade, uma verdadeira batalha, com direito de agressões verbais, vêm sendo travadas entre especialistas nestas teorias. Neste livro, não tomaremos em nenhuma forma, tendência à uma teoria. Procuraremos apresentar o que cada uma delas tem de melhor e assim compreendermos a química orgânica a luz destas duas brilhantes teorias (esquema 1.1)

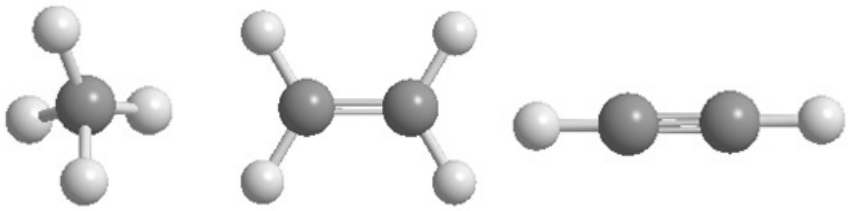


Esquema 1.1

1.3.1- Teoria V.B.: a necessidade do conceito dos orbitais híbridos (sp, sp^2, sp^3).

As geometrias calculadas por métodos computacionais e/ou medidas por espectroscopia de difração de elétrons, raios X , entre outras modernas técnicas de determinação geométrica, são bem explicadas pela **teoria da ligação de valência**.

Vejamos alguns exemplos iniciais como as moléculas do metano (um alcano); do eteno (um alceno); e do etino (um alcino). Mostramos na figura 1.58, a seguir a geometria calculada durante a elaboração deste livro, usando a teoria do Funcional da Densidade (DFT, uma terceira teoria quântica não abordada neste texto introdutório), com o funcional B3LYP e a base de cálculo 6-31G com adição de uma função de polarização (d). Estes valores estão bem próximos aos dados obtidos por metodologias experimentais.



C-H 1.093	C-H 1.087	C-H 1.066
H-C-H 109,47	C-C 1.331	C-C 1.205
	H-C-H 116.27	H-C-C 180.00
	H-C-C 121.86	

Figura 1.58. Comprimentos de ligação em Å e ângulo em graus.

A teoria da ligação de valência usa argumentos baseados nos ***orbitais atômicos hibridizados*** para explicar as moléculas e suas geometrias. No metano, o estado fundamental do carbono não pode ser o que reage, para a formação da molécula. Note que, neste estado fundamental, o carbono seria divalente o que experimentalmente não ocorre (somente alguns intermediários altamente reativos de carbono são divalentes, chamados **carbenos**, que não explicam variedade dos compostos tetravalentes). Assim, para que o carbono possa ser tetravalente, é necessária a promoção de um elétron do orbital $2s^2$ para $2pz^o$. Para esta promoção de elétron, há um gasto de energia, que será recuperado (em excesso), pela possibilidade da formação de mais duas ligações covalentes.

Entretanto, somente a promoção de elétron não é necessária para a explicação da formação da molécula do metano. Note que as distâncias C-H e os ângulos H-C-H são todos iguais, sendo o metano um **tetraedro regular**. No estado promovido, teríamos uma ligação entre o orbital 2s do carbono com s do hidrogênio, que seria diferente das 3 outras ligações entre os orbitais 2p do carbono com as s dos hidrogênios. Os químicos teóricos, defensores da teoria VB, propuseram uma solução para este problema: a ***hibridização dos orbitais atômicos.*** A hibridização é uma operação matemática de mistura das funções de onda de orbitais 2s+2px+2py+2pz e que fornece novos ***orbitais atômicos hibridizados*** do tipo $\mathbf{sp^3}$ (25% de caráter s e 75% de caráter p). Com este artifício, as ligações entre o carbono e os 4 hidrogênios ficam idênticas em energia, distância e também em relação ao ângulo interno (figura 1.59).

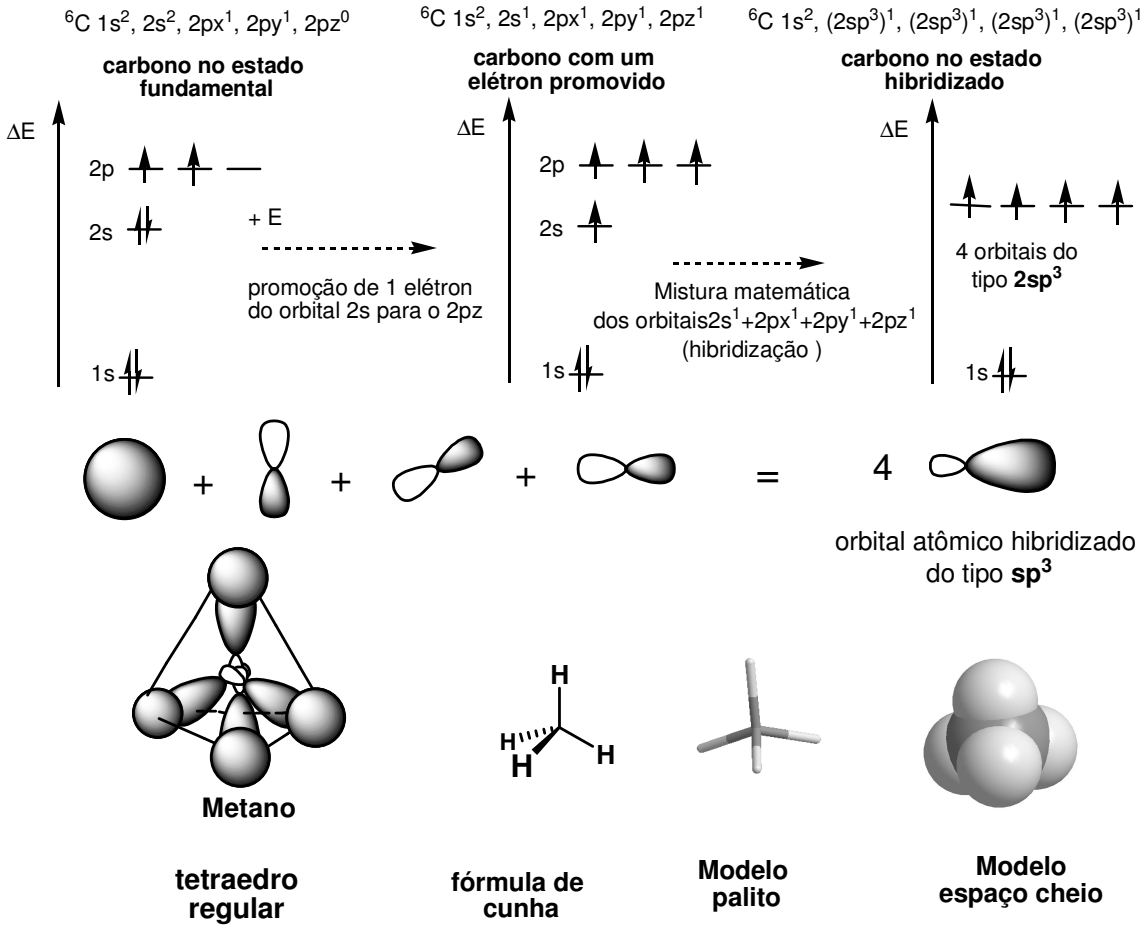


Figura 1.59

O estado fundamental do carbono também não explica a formação do eteno. No eteno, cada carbono está ligado com um carbono e com dois hidrogênios. O carbono apresenta uma ligação dupla, evidenciado há muitos anos pela possibilidade de reação do eteno com hidrogênio (hidrogenação catalítica, veremos no capítulo 8), conduzindo ao etano. Como então representar esta ligação dupla? A solução foi encontrada mediante a hibridização do orbital 2s com os orbitais 2px e 2py, mantendo o orbital 2pz na forma original. Assim, cada um dos 3 orbitais hibridizado **sp^2** do carbono (33,3% de caráter s e 66,6% de caráter p) forma uma ligação do tipo **σ** (sigma) com um carbono e dois hidrogênios. Forma-se a ligação entre os dois carbonos **sp^2** e os orbitais 2pz^1 de cada carbono enlaça-se em uma ligação do tipo **π**, levando a formação do eteno (figura 1.60).

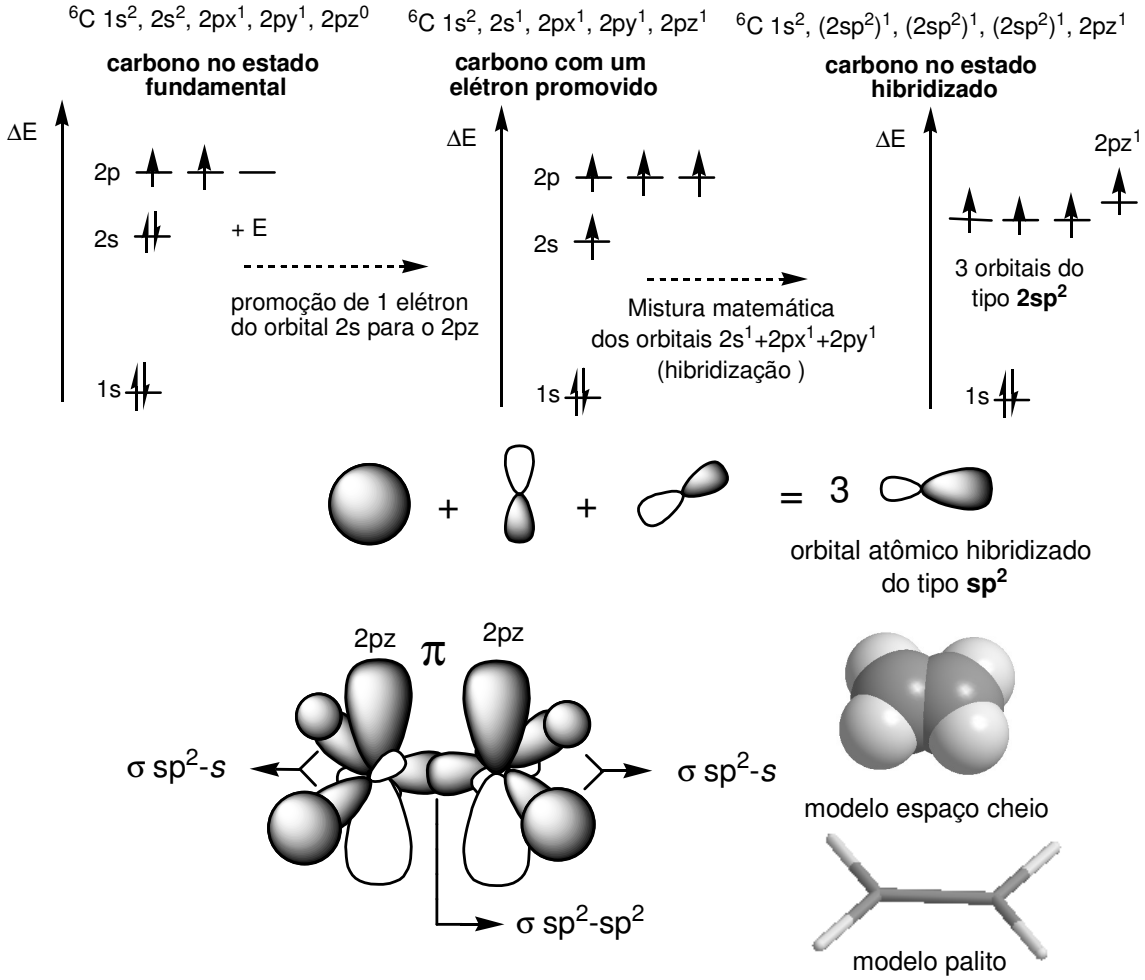


Figura 1.60

A explicação da geometria linear e a formação de ligação tripla no etino só é possível, com base na teoria VB, pela hibridização de dois orbitais atômicos somente, o 2s e o 2px. Assim, temos a formação de dois orbitais **sp** (50% de caráter s e p), que darão origem a ligação de cada carbono com outro carbono e com o hidrogênio. Os dois orbitais paralelos $2py^1$ e $2pz^1$ em cada carbono, darão origem as duas ligações com o outro carbono, sendo estas de natureza π (figura 1.61) .

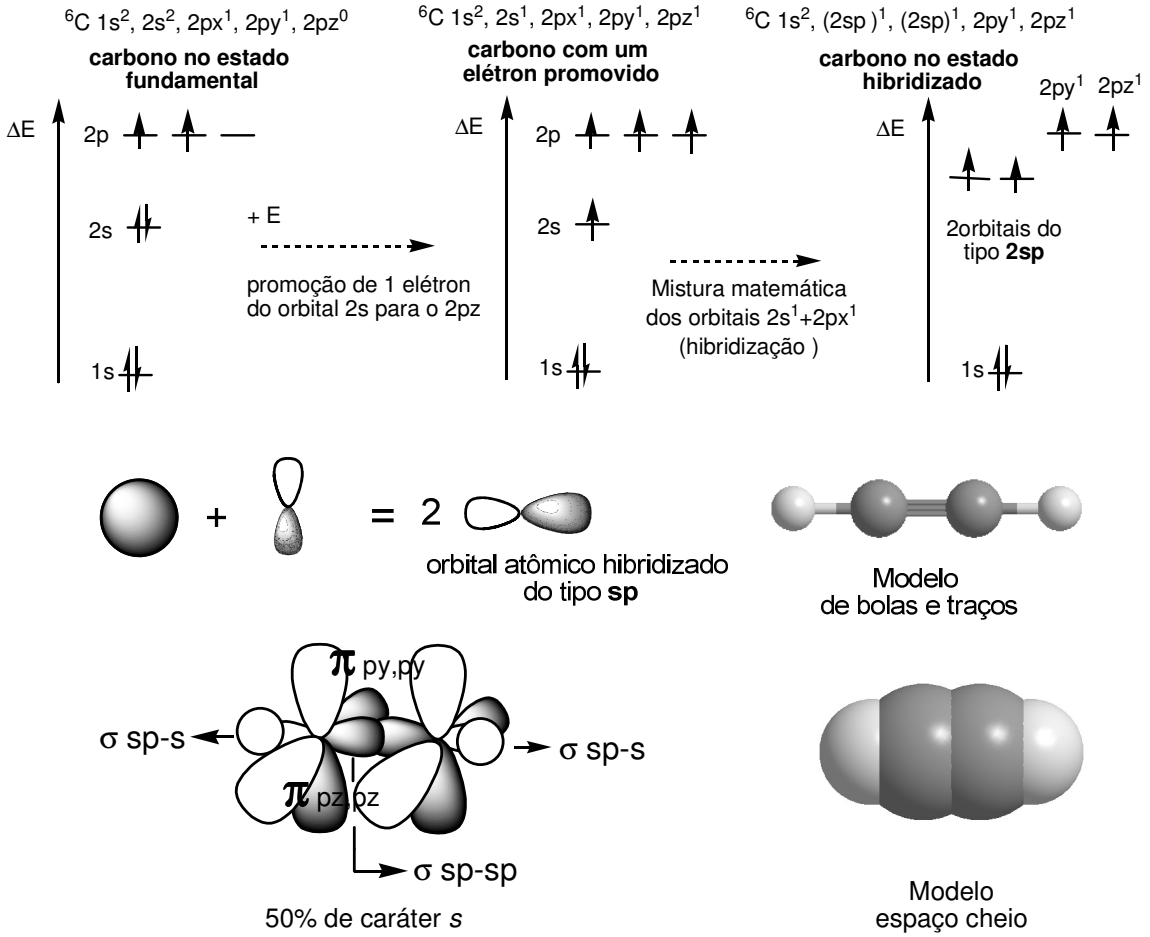


Figura 1.61

Esta poderosa teoria VB pode nos ajudar a compreensão de outras observações experimentais. Por exemplo, notamos que as ligações C-H são levemente encurtadas a partir da série alcano, alqueno e alquino, bem como as ligações C-C na mesma direção. Este fato pode ser explicado pelo tipo de hibridização dos átomos. No etino, temos uma hibridização ***sp***, com 50% de caráter s (50% s e 50% p= sp). Como os elétrons pertencentes ao orbital s encontram-se mais próximo do núcleo que os elétrons pertencentes ao orbital p, os elétrons em s são mais penetrantes. Dizemos então que ***um orbital s é mais eletronegativo*** (tem mais afinidade por elétrons) que os orbitais p. Assim, ***quanto maior o caráter s de um orbital hibridizado, mais eletronegativo ele será***. Desta forma, ***um orbital sp (50% caráter s) é mais eletronegativo que um orbital sp^2 (33% de caráter s) e este mais eletronegativo que um orbital sp^3 (25% de caráter s).*** O enlace entre orbitais atômicos mais eletronegativos conduz ao encurtamento da ligação C-C de 1.53Å, 1,33 Å e 1,20 Å, para etano, eteno e etino. A mesma tendência é observada para as ligações C-H, sendo de menor intensidade. Da mesma forma a formação de uma ligação entre átomos de hibridizações diferentes, acompanham esta lógica das distancias de ligação. Veja na figura 1.62, a seguir.

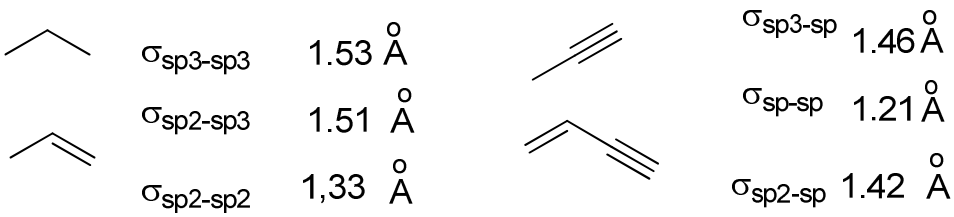


Figura 1.62

Na figura 1.63 e 1.64, mostramos diversas moléculas orgânicas que tiveram suas energias otimizadas por cálculos computacionais baseados na teoria do funcional da densidade (teoria quântica mais moderna) com o funcional B3LYP na base 6-31G(d), implementado no programa Gaussian 98W®. Algumas destas geometrias serão analisadas na luz da teoria da ligação de valência.

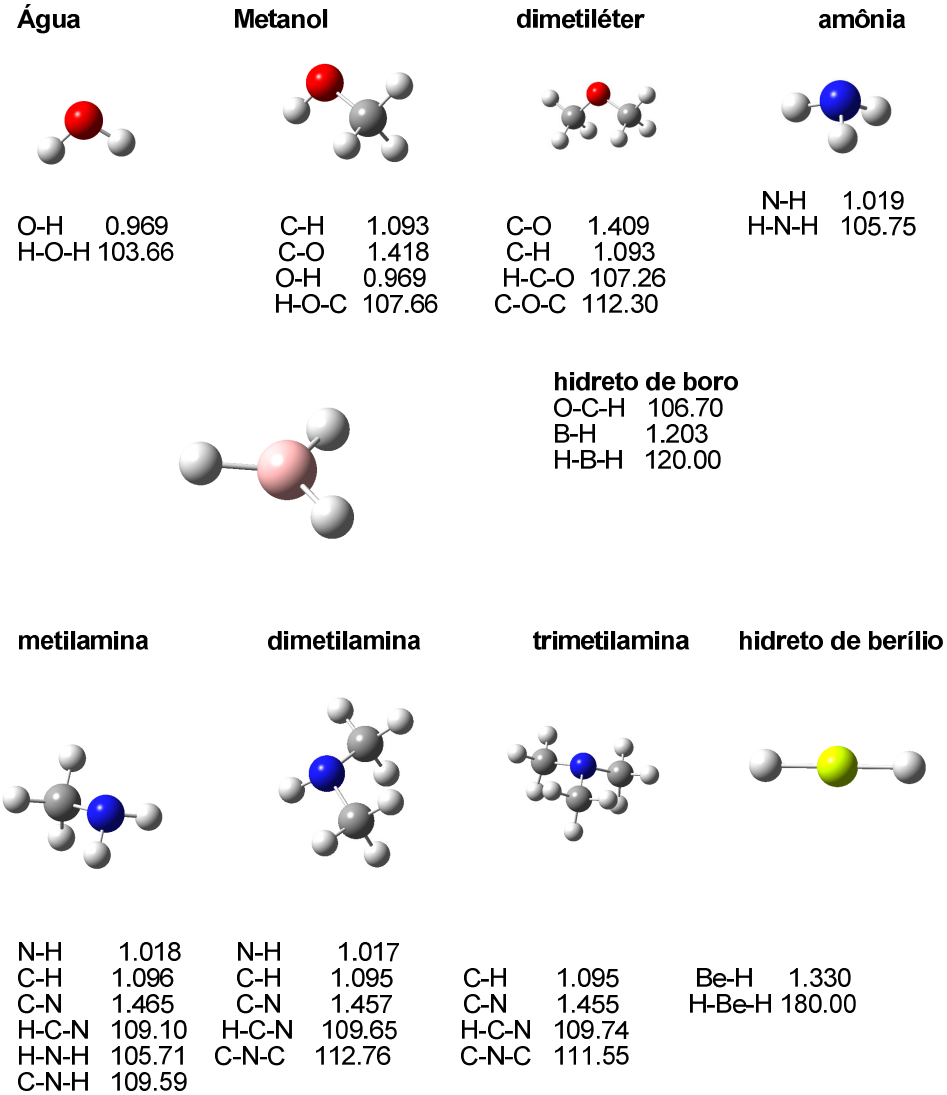
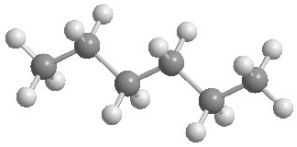


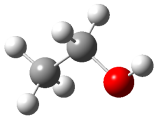
Figura 1.63. Comprimento de ligação em Å e ângulos em graus.

Hexano (zig-zag)



C-C = 1.53
C-H = 1.10
C-C-C = 113,4

Etanol

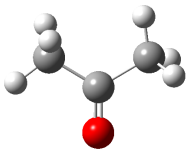


C-H 0.969
C-O 1.425

formaldeído

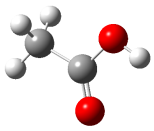
C=O 1.206
C-H 1.110
H-C-H 115.24
O-C-H 122.38

acetona



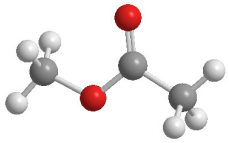
C=O 1.215
C-C 1.517
C-H 1.091
H-C-H 109.74
O-C-C 122.04
C-C-C 117.15

ácido etanóico



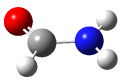
C=O 1.210
C-O 1.358
C-H 0.976

etanoato de metila



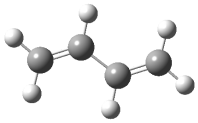
C-C 1,51 O-C-O 123,5
C-Osp^2 1,21 C-C-Osp^3 110,8
Csp^2-Osp^3 1,35 C-C-Osp^2 125.8
Csp^3-O 1,44 C-O-C 115.2
Csp^3-H 1,09

Formamida



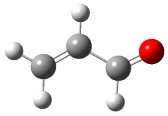
C-N 1.362
C=O 1.215
H-N-C-O (diedro) 179.95

butadieno



C1-C2 1.340
C2-C3 1.457

Acroleína



C3-O 1.215
C1-C2 1.338
C2-C3 1.475

Figura 1.64 Comprimento de ligação em Å e ângulos em graus.

Vamos mostrar agora a interpretação destas geometrias mediante a teoria VB. Há a necessidade do conceito de hibridização para a compreensão da geometria da água. No estado fundamental, o oxigênio já é divalente, o que explicaria em parte a estrutura da água. Entretanto, o ângulo H-O-H observado por métodos físicos e cálculos computacionais indicam

o valor de ~104°, muito maior do que o ângulo de 90°, esperado se a molécula de água fosse formada com o oxigênio no estado fundamental. Se assim o fosse, as interações dos átomos de H seriam com os orbitais $2py^1$ e $2pz^1$(que são perpendiculares) (figura 1.65).
Assim, a solução mais adequada mediante a teoria VB é a hibridização como mostrado abaixo e a formação de 4 orbitais sp^3. Dois destes orbitais ficam com dois elétrons (elétrons não ligados) e outros 2 ficam com 1 elétron, que fará a ligação covalente com o hidrogênios (σ sp^3-s).

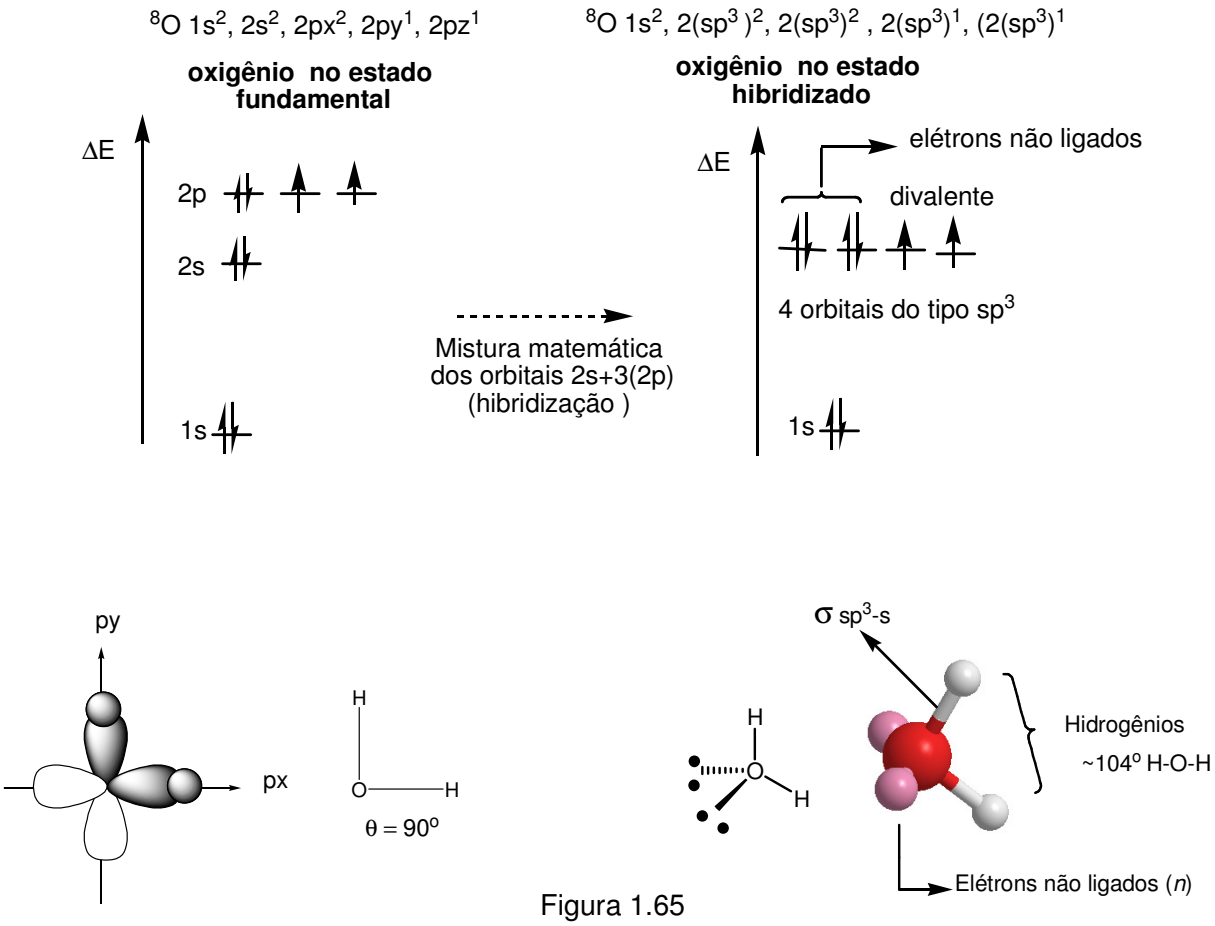


Figura 1.65

O ângulo de 104° entre H-O-H está muito mais próximo de 109° (como no metano), que também apresenta uma hibridização sp^3. O ângulo 104° H-O-H é menor que 109° devido a ***repulsão estérica dos pares de elétrons não ligados.*** Um par de elétrons não ligado ocupa mais espaço do que uma ligação de um átomo com H devido a maior "liberdade" dos elétrons não ligados. Note que este par de elétrons está ligado somente a um átomo e não a dois átomos, como em uma ligação covalente. Assim, estes dois pares de elétrons na água se repelem (elétron repele elétron), tornando o ângulo de ligação H-O-H menor que o ideal para um a hibridização sp^3. Esta explicação é chamada de ***teoria da repulsão dos pares de elétrons na camada de valência.*** No dimetiléter o ângulo C-O-C é de 112°, maior que o de

tetraedro regular. Este fato pode ser compreendido devido à repulsão das metilas desta substancia ser maior que a dos dois pares de elétrons não ligados (figura 1.65)

.

Observe que o mesmo caso se repete com a amônia (figura 1.66). No estado fundamental, o nitrogênio já está trivalente, mas se fosse com estes orbitais fundamentais que o nitrogênio formasse a amônia, esperaríamos um ângulo reto (ou próximo dele) para H-N-H. Como o valor é próximo de 107°, a proposta da hibridização é muito mais adequada para também explicar a molécula da amônia. Este ângulo é um pouco mais próximo de 109°, pois somente um par de elétrons não ligado (e não dois como na água) existe para distorcer o tetraedro regular.

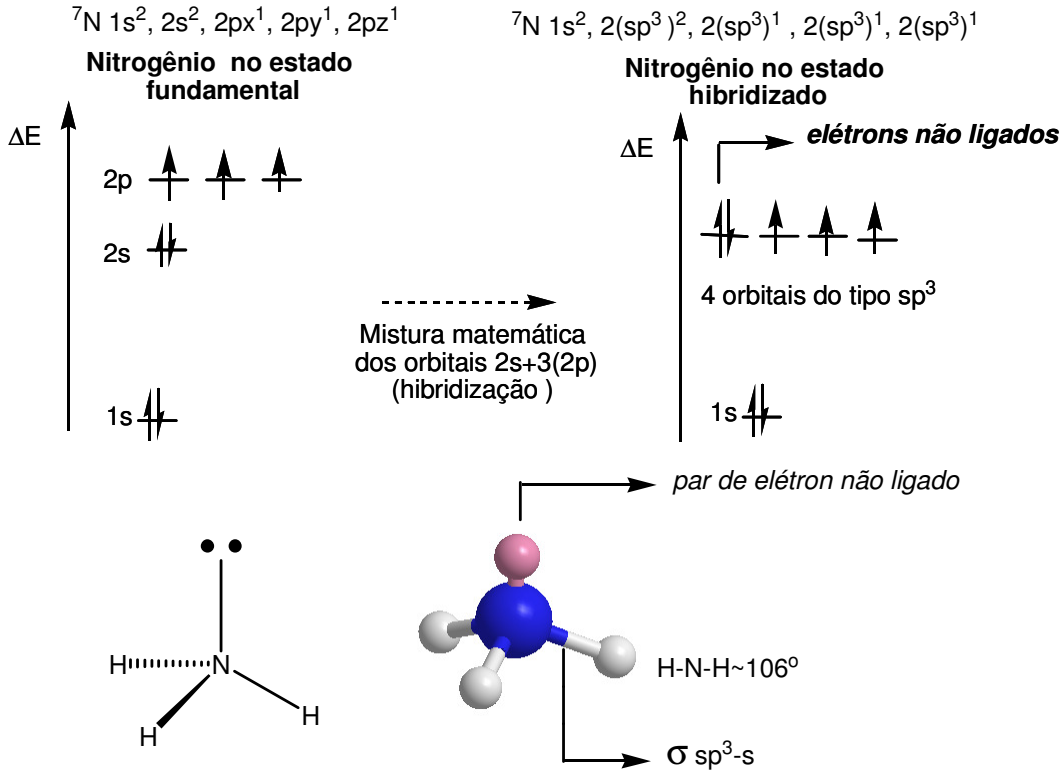


Figura 1.66

Um ponto importante para destacar é a geometria da **formamida**. Notamos nos desenhos anteriores que os grupos funcionais **amino** não são planares e sim piramidais. Entretanto, quando este grupo NH_2 está acoplado ao grupo formil o grupamento todo fica planar (figura 1.67). Este efeito pode ser compreendido mediante a forte ***interação de ressonância*** entre os elétrons livres do ***grupo amino*** e a ***carbonila***. A geometria planar indica que a forma canônica **B** deve ser a de maior contribuição à estrutura do híbrido de ressonância.

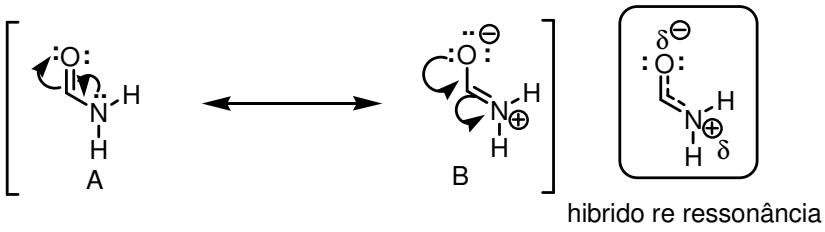


Figura 1.67

Exercícios resolvidos: tente explicar o porquê da ligação simples C-C do butadieno (1.456Á) e a C2-C3 da acroleína (1.475 Á), serem significativamente mais curtas que a ligação simples C-C do butano (1.532 Á).

Resolução:

Sistemas de ligações duplas simples e duplas são chamadas ***conjugadas.*** Elas podem ser representadas pelas formas canônicas mostradas abaixo. Note nos híbridos de ressonância que as ligações C-C do butadieno e a C-C da acroleína apresentam um caráter intermediário entre dupla e simples. Como a ligação simples é 1.53 Á e a dupla é de 1.33 Á, o valor de 1.45 Á reflete este efeito de ressonância.

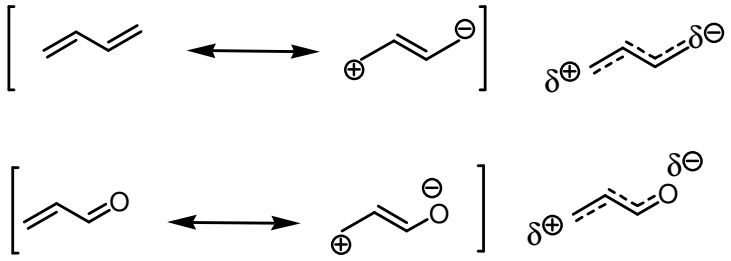


Figura 1.68

Exercícios propostos:

(1) Proponha uma explicação baseada na teoria de ressonância, para as diferenças nos comprimentos de ligação simples C-O entre o etanol (C-O 1.425 Á) e o ácido etanóico (C-O 1.358 Á).
(2) sem considerar somente ao tipo de hibridação, explique porque a ligação Csp^3-O (1.44Å) é mais longa do que a ligação Csp^2-Osp^3 (1.35 Å), no metanoato de metila.
(3) Porque no Etanoato de metila o ângulo entre C-C-O sp^2 (125.8º) é bem mais obtuso que o C-C-Osp^3 ?

Vamos agora analisar as moléculas de hidreto de boro. Como temos discutido, a forma fundamental do Boro não explica sua trivalência no estado neutro. Assim, é necessária a promoção de um elétron do orbital 2s para o orbital p. Neste estado excitado, haveria formação de ligações químicas de diferentes forças (o que não é verificado) e de diferentes geometrias (o que também não é verificado). Assim, como em outros casos, há a necessidade do conceito de hibridização de orbitais atômicos, com a formação de 3 orbitais do tipo **sp^2**,e um orbital pz

vazio é mantido (figura 1.69). Este orbital vazio tem um importante papel na reatividade do BH_3 sendo esta substância neutra, muito reativa e ávida por elétrons, uma vez que o átomo de boro não alcançou o octeto completo, ficando apenas com um sexteto.

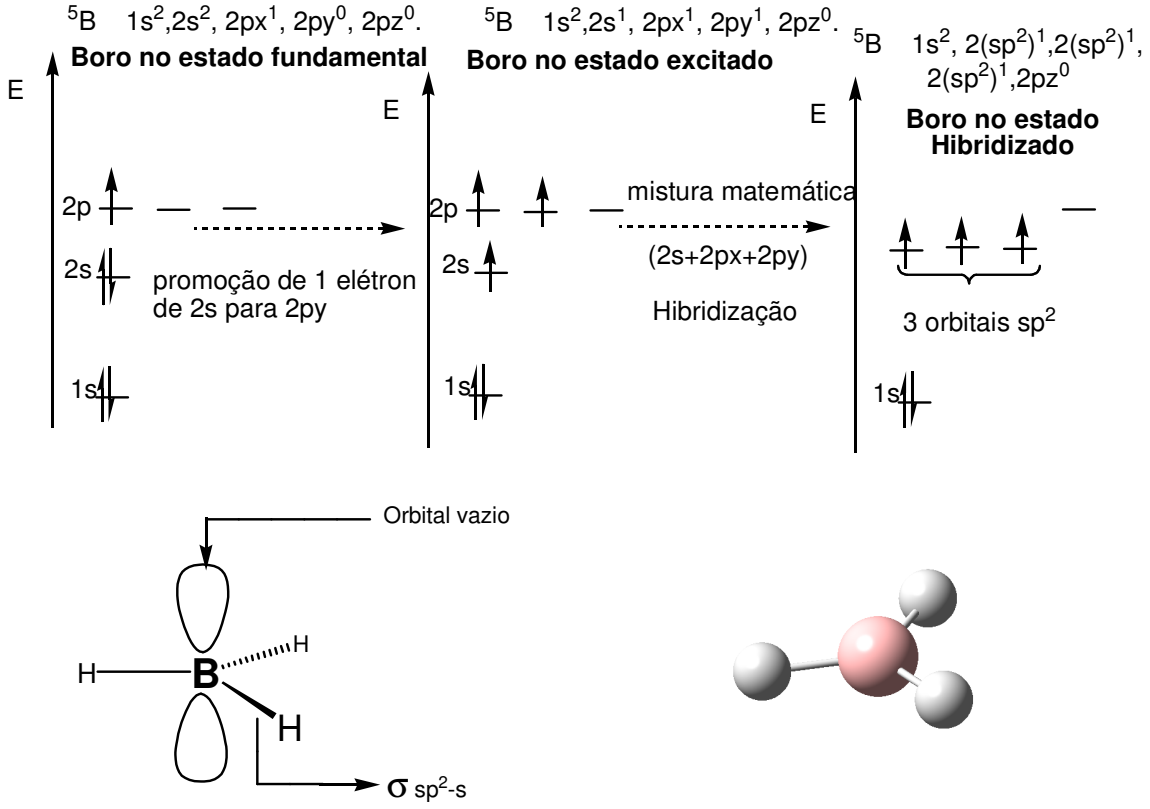


Figura 1.69

Exercício resolvido: utilize exatamente os mesmos argumentos e preveja a estrutura do BeH_2.

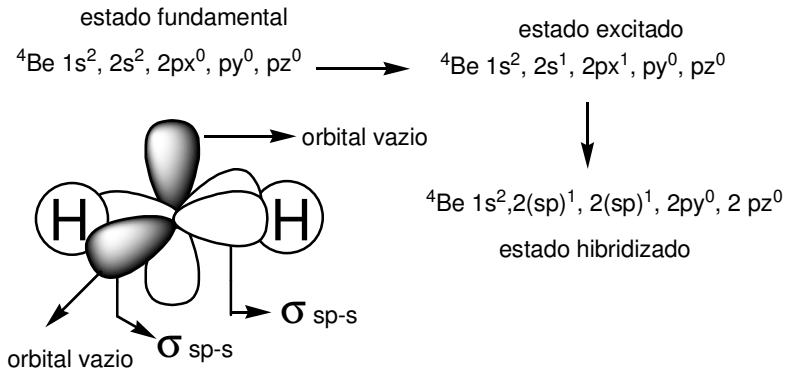


Figura 1.70

Substâncias carboniladas são as que apresentam em sua estrutura o ***grupo funcional carbonila (C=O).*** Podemos destacar como algumas representantes desta classe os ***aldeídos***, as ***cetonas***, os ***ácidos carboxílicos*** e ***seus derivados***. A química das substâncias

carboniladas é de extrema importância na química e será o tema central do curso de química orgânica 2. A seguir mostramos a estrutura do formaldeído (metanal, CH_2O) na visão da teoria da ligação de valência (figura 1.71 e 1.72). Observando a geometria da molécula do formaldeído observamos ângulos mais próximos de 120° (uma geometria triangular) para o carbono, o que sugere uma hibridação do tipo sp^2. Assim, dois orbitais sp^2 do carbono se combinam com os orbitais s dos hidrogênios e outro orbital sp^2 do carbono se liga com o orbital sp^2 do oxigênio. Os outros dois orbitais sp^3 no oxigênio estão ocupados com dois elétrons cada, não se encontram participando de nenhuma ligação covalente, sendo chamados de **elétrons não ligados**.

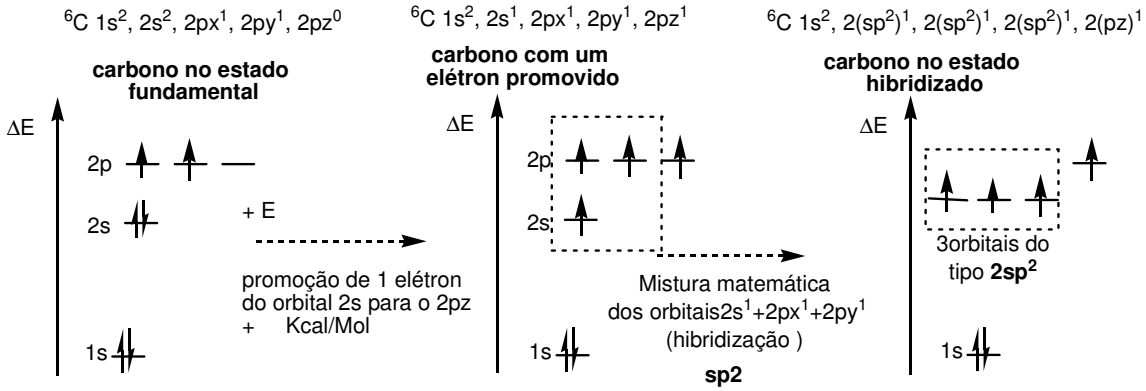
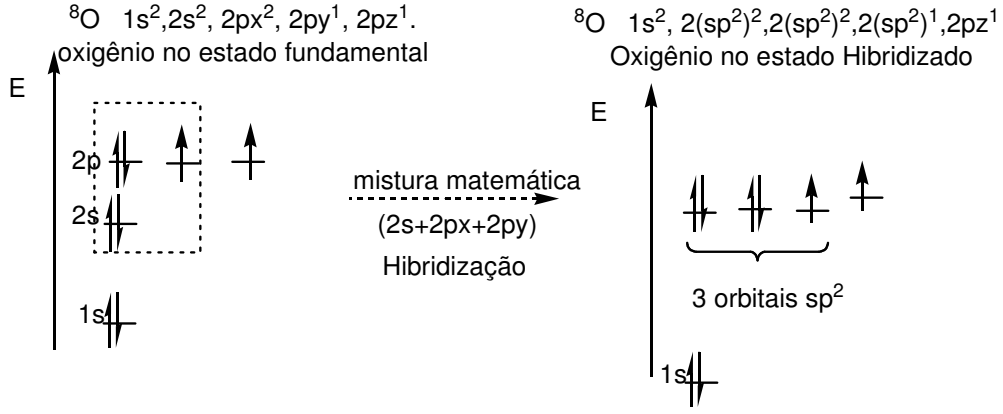


Figura 1.71



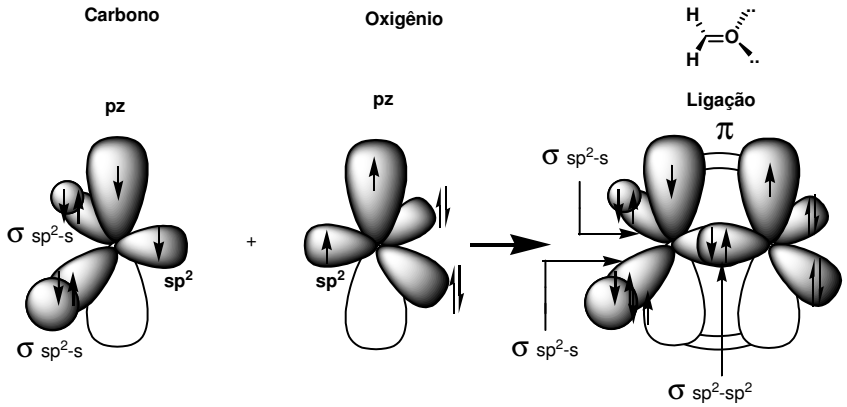


Figura 1.72

Exercícios propostos: Usando a representação acima e conhecendo a geometria das moléculas, represente usando a teoria VB as moléculas do etanol, da acetona (dimetilcetona), e do ácido acético (ácido etanóico).

HIBRIDIZAÇÕES DOS CÁTION METILA, ÂNION METILA E RADICAL METILA

Existem 3 tipos de espécies oriundas do metano, mediante a clivagem de uma ligação C-H: o ânion metila é formado pela clivagem heterolítica (hetero = diferente, lise = quebra), com os elétrons permanecendo no carbono (carbono com 8 elétrons). Calculando a carga formal concluímos que este é um ânion. Outra possibilidade é a "partida dos elétrons e a permanência de um cátion (carbono com 6 elétrons)".

Se a clivagem for homolítica, temos uma espécie neutra altamente reativa, chamada de radical livre. Todas estas espécies são de alta energia e são somente detectados em condições muito especiais. Estruturas análogas a estas (onde os hidrogênios são substituídos por outros átomos) podem ser detectados como ***intermediários de reação***, que abordaremos no capítulo 4 e os subseqüentes. Cabe destacar que o carbocátion e o radical livre têm geometrias planares triangulares, enquanto que o carbânion apresenta uma geometria piramidal, que indica uma hibridização sp^2 para os intermediários carbocátion e radical livre, e uma hibridização sp^3 para o carbânion (figura 1.73).

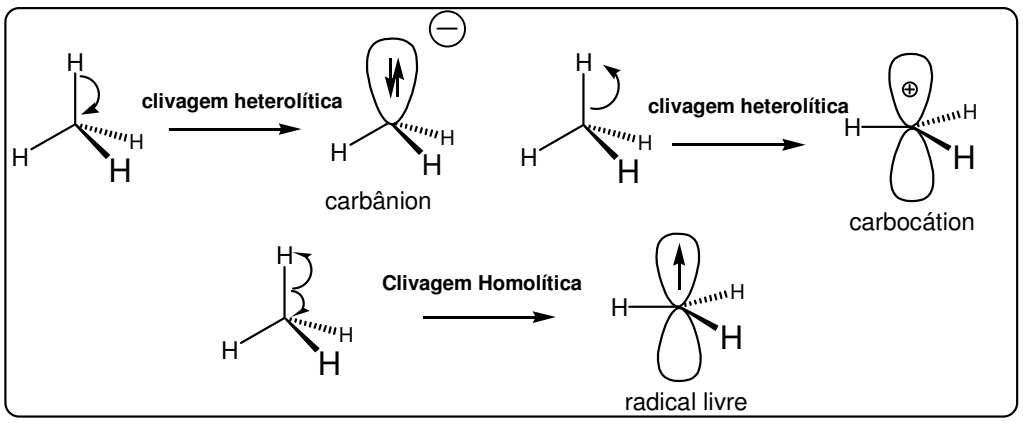


Figura 1.73

Uma boa dica para sabermos a geometria de um dado átomo, contido em uma molécula, é conhecermos o ***número de ligantes do átomo em questão***. Chamamos de LIGANTE qualquer átomo (independente de quantas ligações este faça com o átomo em questão), grupo de átomos e **pares de elétrons** (cada par de elétrons conta-se um ligante um ligante). Se o átomo em questão contiver 4 ligantes, tenderá a ser um tetraedro, se contiver 3, um triângulo planar, se tiver 2 uma geometria linear (tabela 1).

RESUMINDO

Número de Ligantes	hibridização	Ângulo aproximado	geometria
4	**sp^3**	**~109 graus**	**tetraédrica**
3	**sp^2**	**~120 graus**	**triangular**
2	**sp**	**~180 graus**	**linear**

Tabela 1

Exercício resolvido: diga a geometria do NH_3 e de BH_3.

Resolução:

Vamos iniciar pela escrita das formulas de Lewis destas moléculas:

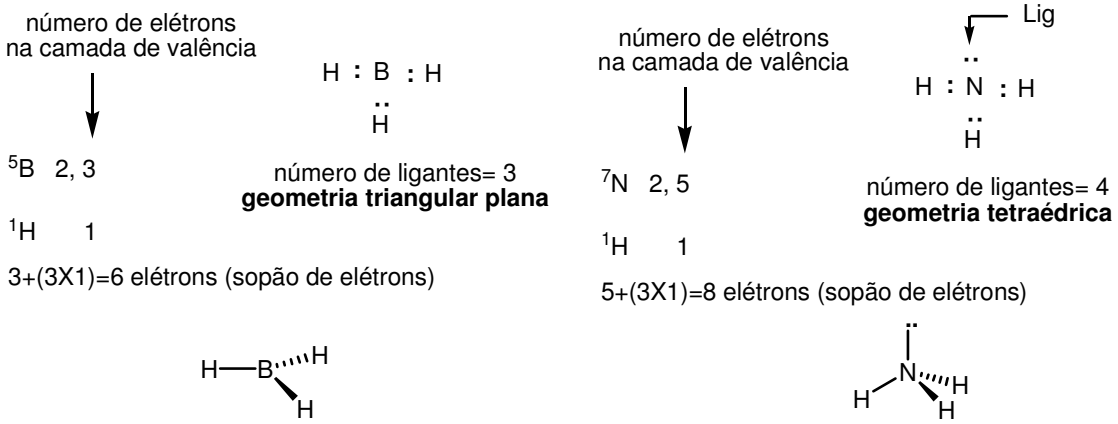


Figura 1.74

ASPECTOS GEOMÉTRICOS NECESSÁRIOS PARA A RESSONÂNCIA

Um ponto importante sobre o fenômeno de ressonância e a exigência de ***paralelismo*** entre os orbitais que contiverem os elétrons que farão a ressonância com os orbitais do sistema π. Um par de elétrons em um orbital π (como no caso do butadieno) pode interagir com outro par de

elétrons π (em um sistema conjugado) se os orbitais que interagirão estiverem coplanares (ângulo de aproximadamente 0°) veja o caso do butadieno mostrado na figura 1.75. O paralelismo de orbitais é sempre necessário. No caso do metilviniléter, é o par de elétrons no orbital sp^3 que fica paralelo ao sistema π, interagindo por ressonância.

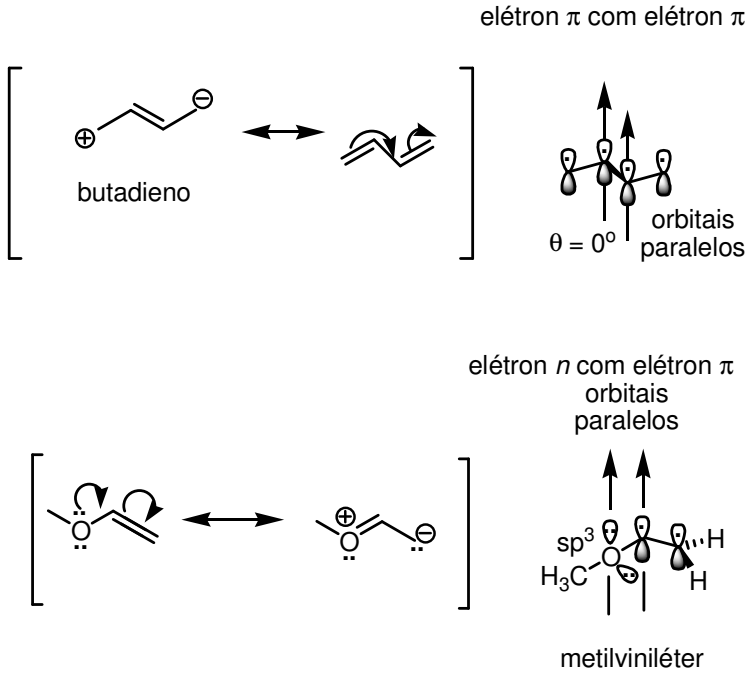


Figura 1.75

Vejamos mais dois exemplos: o da piridina e a da anilina, mostrados na figura 1.76. No caso da **anilina**, os elétrons não ligados no nitrogênio podem se colocar coplanares aos elétrons do sistema π do anel aromático, e o ângulo entre eles é quase 0°. Devido a questões matemáticas na teoria VB, existe um termo multiplicador por **cós θ**, onde a ***ressonância é máxima*** ocorre se cos deste ângulo θ = 1 (ângulo entre os orbitais que entrarão em ressonância = 0°). Por outro lado, a ressonância será nula se cos θ = 0 (ângulo entre os orbitais que entrarão em ressonância = 90°). O par de ***elétrons não ligados*** na anilina é ***deslocalizado*** devido à interação eficiente de ressonância. Veja no desenho, que existe a possibilidade de co-planaridade entre os orbitais formadores do sistema π e o par de elétrons não ligados.
No caso da **piridina**, temos justamente o oposto ao exemplo da anilina. O ***par de elétrons não ligado*** é alocado em um orbital sp^2, ficando perpendicular (ortogonal) aos orbitais do sistema aromático. Isto faz que a ressonância entre eles seja nula.

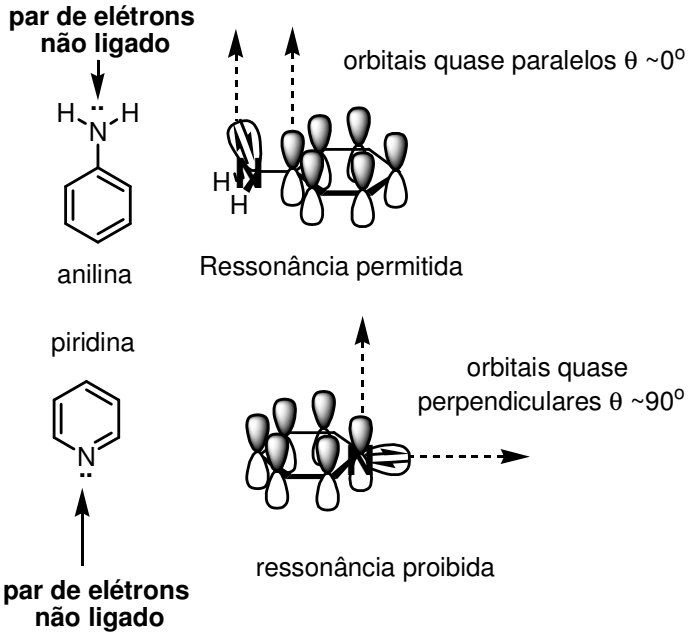


Figura 1.76

Exercício resolvido: mostre as estruturas de ressonância para a anilina. Escreva o híbrido de ressonância.

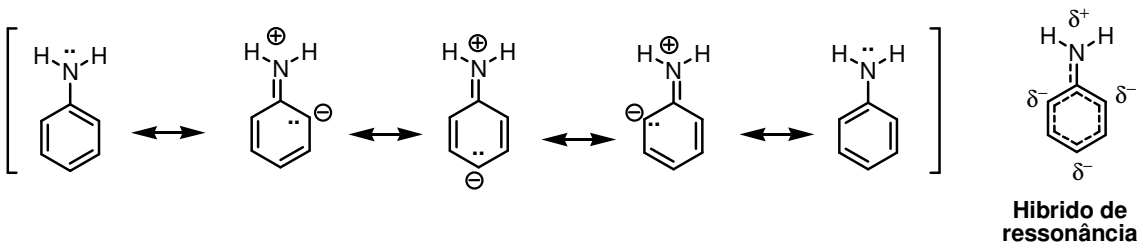


Figura 1.77

Exercício proposto: Ser uma base de Lewis é estar disponível para doar um par de elétrons. Quem seria mais básica a **anilina** ou a **piridina**?

Exercício resolvido: Mostre tridimensionalmente o motivo da ótima interação de ressonância entre os orbitais alocados no nitrogênio e na carbonila na N,N-dimetilformamida (DMF).

Resolução: Note que o orbital contendo o par de elétrons não ligado, se coloca na posição paralela ao orbital π, permitindo assim a interação por ressonância.

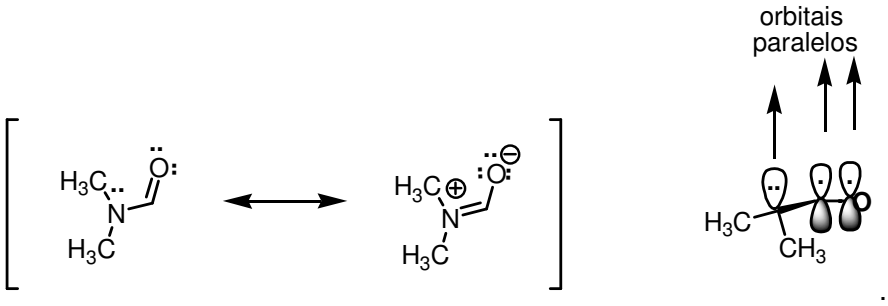
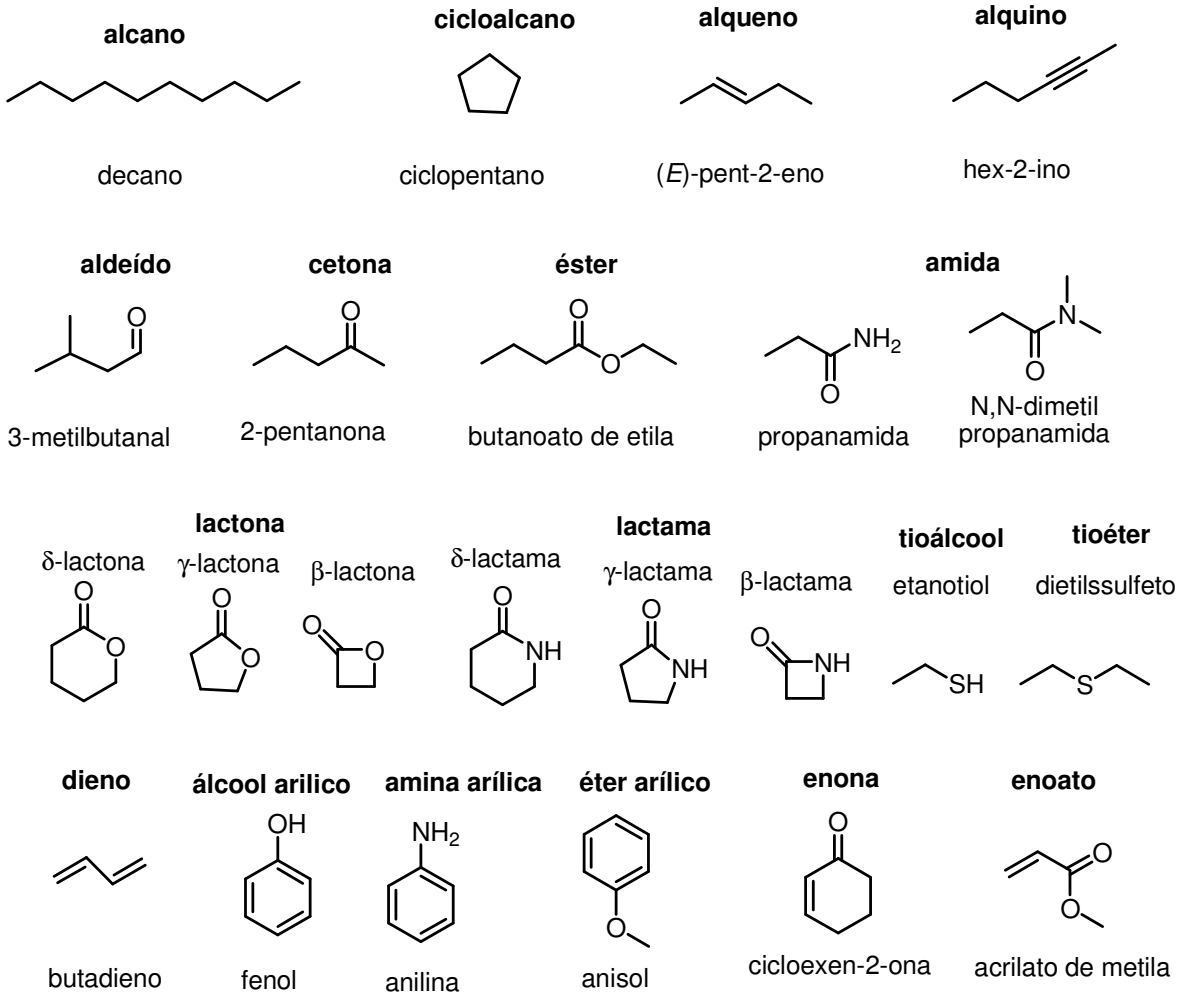


Figura 1.78

Exercício proposto: usando conhecimentos das estruturas de Lewis, os valores definidos na tabela 1, diga o ***tipo de hibridização*** (sp^3,sp^2 ou sp) de cada átomo diferente de hidrogênio mostrado na figura 1.79. Aproveite para fazer uma boa revisão nestas diversas ***funções químicas***.



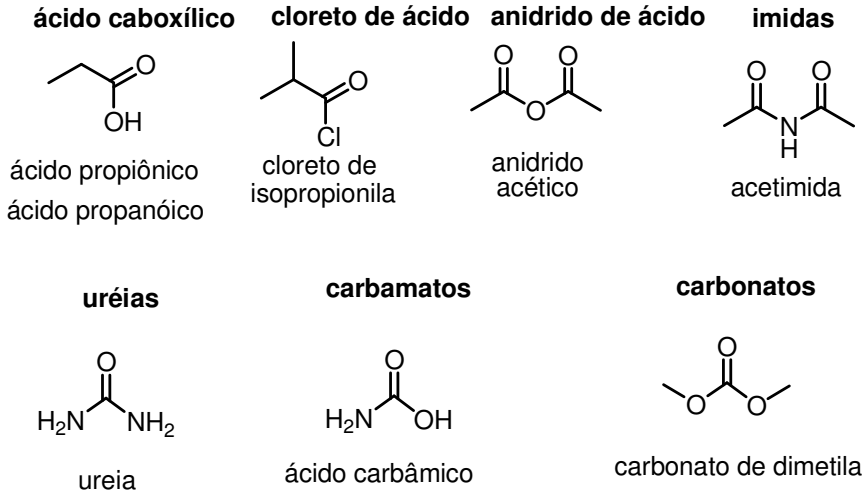


Figura 1.79

1.3.2-Teoria MO (molecular orbital): conceito de CLOA e orbitais de fronteira (HOMO e LUMO).

Como podemos constatar, a teoria VB utiliza a hibridização de ***orbitais atômicos***, conduzindo a formação de ***orbitais atômicos hibridizados***. Assim, esta teoria VB considera que cada orbital está em um ***determinado átomo***.
Diferentemente da teoria VB, a teoria dos orbitais moleculares (MO) está baseada na geração de vários orbitais moleculares, estando cada um deles deslocalizado em várias partes da ***molécula***. Os orbitais moleculares são obtidos a partir de uma combinação matemática dos orbitais atômicos. Esta combinação matemática denomina-se ***Combinação Linear de Orbitais Atômicos*** (CLOA). Nesta, ***o número total de orbitais atômicos combinados é igual ao número total de orbitais moleculares gerados***. Um orbital molecular está distribuído em toda a molécula, mas continua obedecendo todas as regras que caracterizam um orbital atômico, como:
1-conter no máximo 2 elétrons;
2- Se possuir 2 elétrons, estes estarão com spins opostos;
3- devem ser preenchidos em níveis crescentes de estabilidade.

Vamos exemplificar o comentado com a molécula do H_2. Os orbitais *s* dos átomos de hidrogênio podem ser combinados ***em fase*** (interação positiva), conduzindo a um orbital de menor energia que os orbitais originais, chamado ***orbital ligante*** ou ***fora de fase*** (interação negativa), conduzindo a um orbital de maior energia que os originais, chamado ***orbital antiligante*** (figura 1.80).

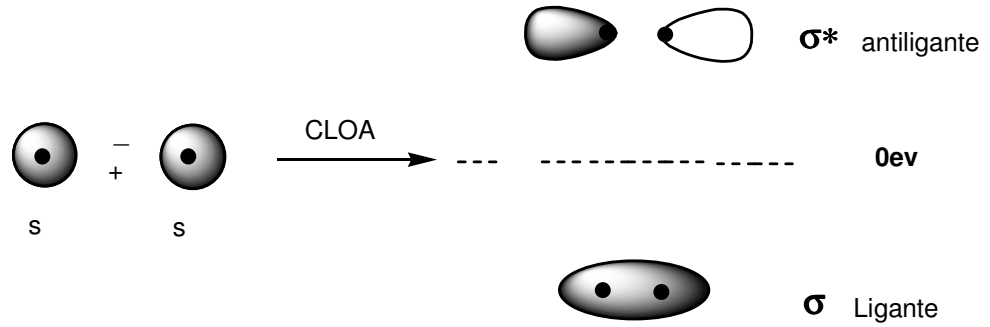


Figura 1.80

Na figura 1.81, mostramos os orbitais moleculares gerados pelo programa *Chem Draw 3D* ®. As energias dos orbitais foram calculadas por metodologia semi-empírica AM1 (Austin Model 1). O valor 0 eV é o referido aos orbitais atômicos não combinados. Notamos então que os dois elétrons da molécula de hidrogênio ocupam o orbital ligante Ψ1 e o orbital antiligante Ψ2 se encontra vazio. A ligação covalente se forma, devido aos elétrons estarem alocados preferencialmente em ***orbital molecular ligante***

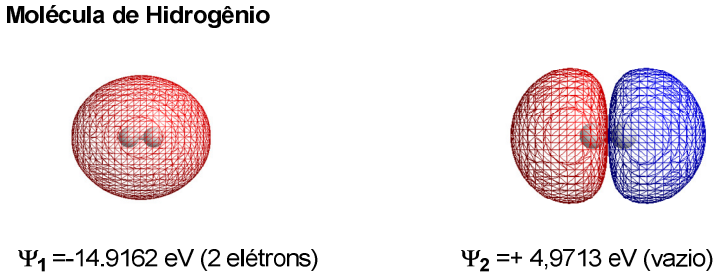


Figura 1.81

Vamos mostrar agora duas moléculas muito comuns e que servirão para consolidar a diferença fundamental da teoria VB e a teoria MO. Vamos iniciar pela molécula do metano. Já mostramos como representar o metano pela teoria VB.

Como temos a combinação de 4 orbitais do carbono (2s, 2px, 2py, 2pz) mais os 4 orbitais s do hidrogênio, temos a CLOA entre 8 orbitais atômicos (o orbital 1s do carbono é chamado de **orbital de caroço** e pode não ser considerado na mistura CLOA). Assim, a CLOA de 8 orbitais atômicos gera 8 orbitais moleculares. As energias e formas geométricas mostradas na figura a seguir foram calculadas computacionalmente. Em cada um destes ***8 orbitais moleculares*** podem ser colocados até 2 elétrons. Como no metano temos 8 elétrons para serem alocados (descontando os 2 elétrons no caroço do orbital 1s do carbono, que não entraram na CLOA) os quatro primeiro orbitais ficam ocupados com 2 elétrons e os últimos 4 orbitais ficam vazios (figura 1.82). O orbital $\Psi 4^2$ é o ***orbital de mais alta energia ocupado*** e é chamados de **HOMO** (do inglês **H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital) e o orbital $\Psi 5^0$ é o orbital desocupado de mais baixa energia (do inglês **L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital) Estes orbitais são particularmente importantes quando estudarmos reatividade química, pois são os ***orbitais de***

fronteira e a teoria baseada nestes orbitais fronteiriços é chamada de teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira, ou do inglês (FMO).

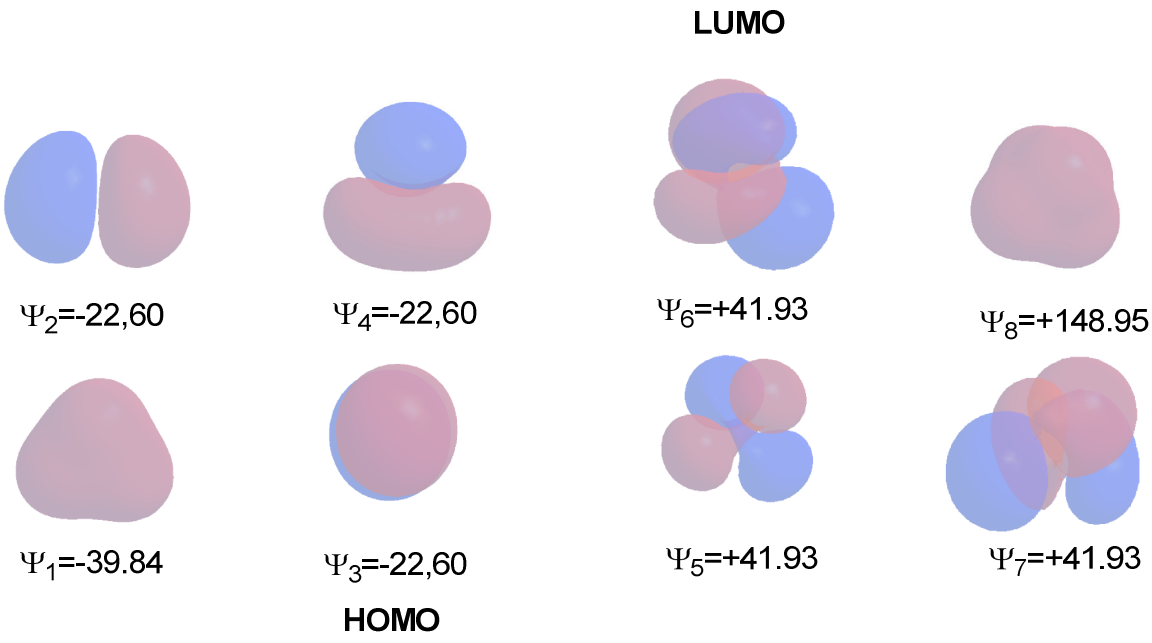


Figura 1.82 Orbitais Moleculares do metano 8 orbitais atômicos (2S, 2px, 2py, 2pz, s, s, s, s) → 8 orbitais moleculares. O orbital 1s do carbono é negligenciado no cálculo devido a sua baixa energia relativa (orbital de caroço), desconsiderado no método semi-empírico AM1. Energias em eV.

Mostramos na figura 1.83 uma representação gráfica (não considerar a escala) dos orbitais preenchidos e não preenchidos na molécula do metano. Note que somente os orbitais ligantes estão com elétrons, explicando a estabilidade cinética desta molécula. Vamos repetir todo o conceito discorrido (duas vezes é muito melhor do que uma, para fixar os conceitos!) e ver como fica a molécula do **eteno** pela teoria dos orbitais moleculares (MO). No eteno, há a combinação linear de 14 orbitais atômicos (5 de cada um dos 2 carbonos, 1s, 2s, 2px, 2py, 2pz) e 4 orbitais s dos 4 hidrogênios. Pela teoria CLOA, sabemos que o ***número de orbitais atômicos misturados é igual ao número de orbitais moleculares gerados***. Assim, devemos encontrar 14 orbitais moleculares. Na figura 1.84, mostramos todos estes orbitais e suas energias, calculadas pelo método semi-empírico AM1 implementado no programa *Chem Draw 3D ®*. Devido à energia muito baixa dos orbitais 1s dos carbonos, chamados de ***orbital de caroço***, este são desconsiderados pelo método AM1 na CLOA. Assim, observamos somente os 12 orbitais moleculares em vez de 14.

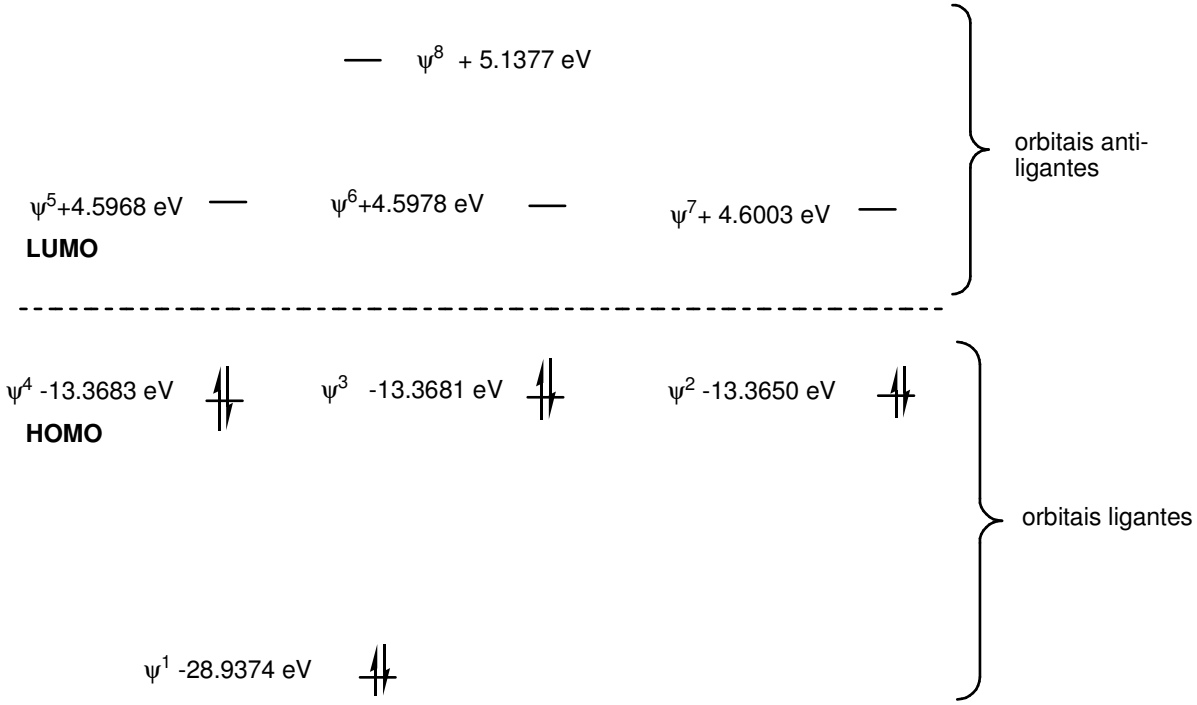


Figura 1.83

Estes orbitais deverão ser preenchidos com 12 elétrons (4 em cada carbono (lembre de não usamos os elétrons de caroço) e 1 em cada hidrogênio), logo somente os seis orbitais de mais baixa energia (ligantes) estão preenchidos. O orbital ocupado de mais alta energia **Ψ6** é chamado de **HOMO** (**H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital) e o orbital de mais baixa energia desocupado **Ψ7** é chamado de **LUMO** (**L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital) os orbitais de energia maior que 0 eV são chamados de anti-ligantes. Os orbitais **HOMO** e **LUMO** são particularmente **muito importantes** para a compreensão da **reatividade química**, pois se encontram na fronteira entre os orbitais ocupados e desocupados. Por isto são chamados de **orbitais de Fronteira*.***

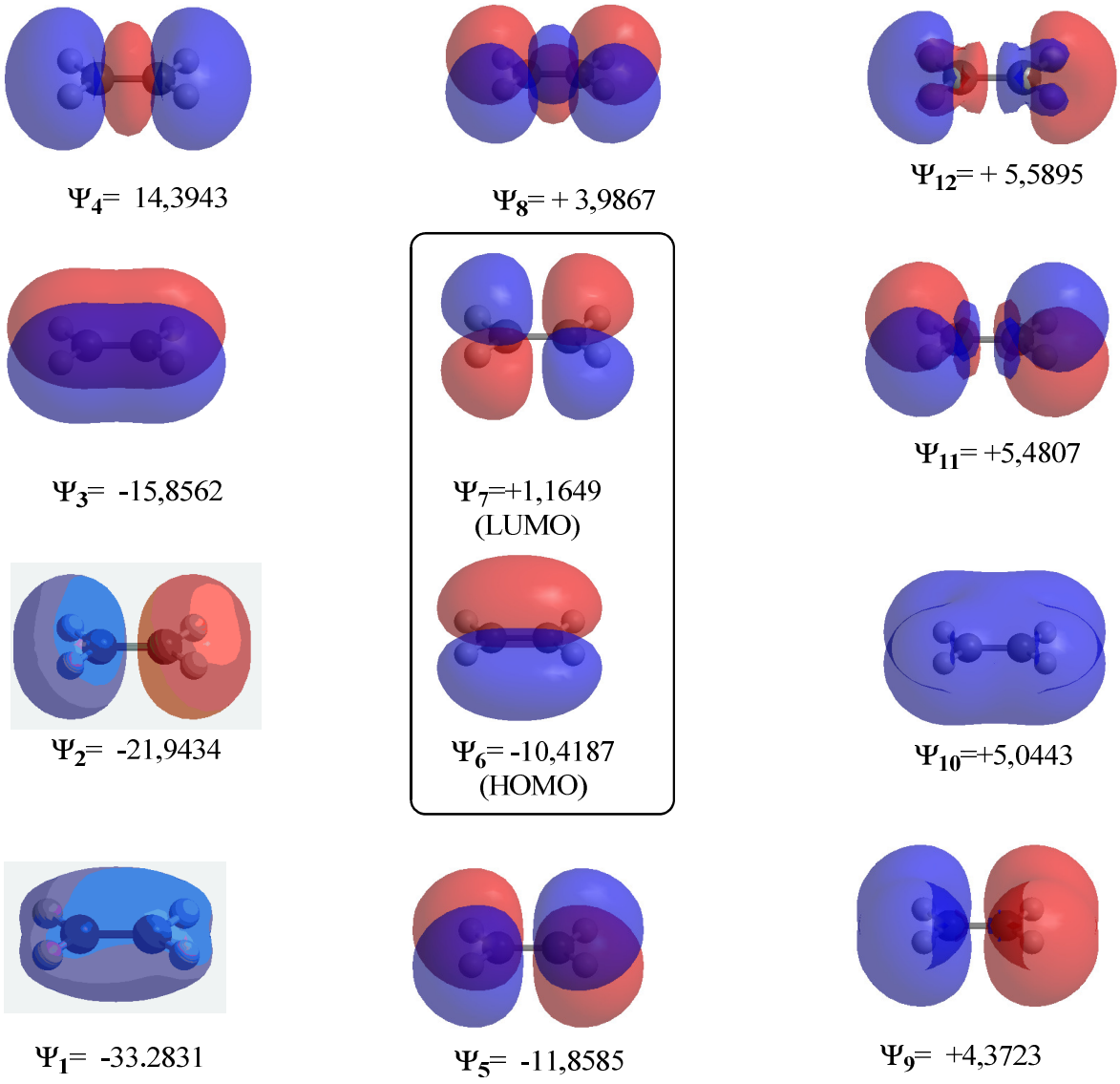


Figura 1.84 Valores de energia em eV. Cálculos pelo método AM1.

Exercício proposto: Faça um esquema semelhante ao mostrado na página 69 (feito para o metano), para o eteno. Tente representar as energias dos orbitais em escala.

1.4-Força, comprimento de ligações covalentes intramoleculares.

Usando a teoria VB, podemos classificar dois tipos de ligações químicas intramoleculares: a ligação do tipo sigma (**σ**) e a ligação pi (**π**). A ligação do tipo σ é formada pela ***interação frontal*** entre dois orbitais atômicos (hibridizados ou não hibridizados) veja na primeira parte da

figura 1.85. Por outro lado uma ligação do tipo π é formada pela interação de dois orbitais mediante uma ***interação lateral.***

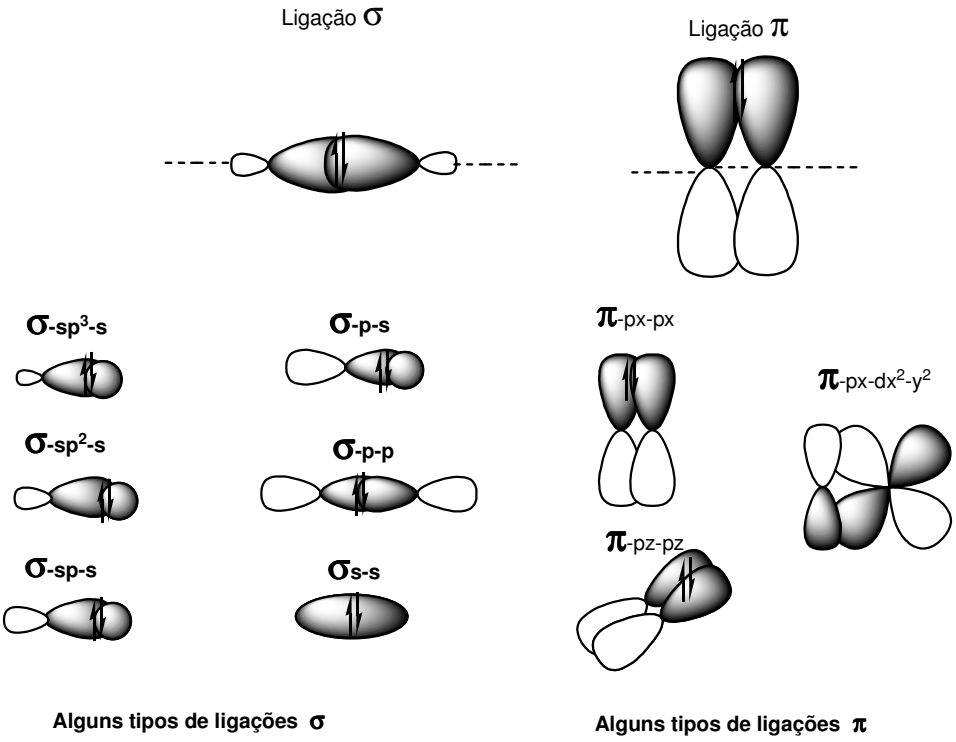


Figura 1.85

Em geral***, quanto maior for a "área" de interação entre os orbitais na formação da ligação, mais forte ela será.*** Assim, fatores como ***distância de ligação***, ***eletronegatividades dos átomos envolvidas na ligação*** e ***geometria de interação entre os orbitais*** terão influência na **força de ligação**.

Na tabela 2, a seguir, mostramos as forças aproximadas em Kcal.Mol^{-1} de algumas ligações covalentes em moléculas orgânicas.As energias mostradas nesta tabela não foram diretamente medidas e sim obtidas de forma indireta, mediante estudos termoquímicos. Hoje em dia, podemos calcular várias propriedades moleculares (incluindo a força de ligação), mediante métodos computacionais, principalmente fazendo uso de métodos *ab initio* e a teoria do funcional da densidade (DFT)

Tabela 2 **Energias de ligação covalente (Kcal/Mol)**

C-H	99	C-C	83	C=C	146	**C≡C**	200
N-H	93	C-N	73	C=N	147	**C≡N**	213
O-H	111	C-O	86	C=O	179	Si-C	83
S-H	83	C-S	65	C=S	138	Si-F	135
N-N	39	C-F	116	N=N	100	Si-O	110
N-O	53	C-Cl	81	N=O	145		
O-O	35	C-Br	68	S=O	128		
S-S	54	C-I	51	P=O	110		
P-H	77	S-O	87	P=S	70		
P-C	70	P-O	90				

Moléculas diatômicas

H-H	104	H-F	135	F-F	37
O=O	119	H-Cl	103	Cl-Cl	58
N≡N	226	H-Br	88	Br-Br	46
		H-I	71	I-I	36

Tabela 2

Alguns comentários são pertinentes. Por exemplo, a força de uma ligação CC é inversamente proporcional da distância internuclear. Temos energias de 83, 146, 200 Kcal/Mol para as ligações CC de 1.54 Å, 1.35 Å e 1.20 Å (simples, dupla e tripla respectivamente). A ***diferença de eletronegatividade*** entre os átomos pertencentes na ligação é outro fator importante na previsão qualitativa da força de ligação. Veja que C=C (146 Kcal/mol) é mais fraca que C=O (179 Kcal/mol) e a ordem crescente de força de ligação dos halogênios é: C-F>C-Cl>C-Br>C-I. Um fato que vale a pena comentar é a maior força de uma ligação simples σ C-C do que uma ligação π C-C. Note que a energia da ligação sigma C-C é de 83 Kcal. Mol^{-1} e se a ligação C=C fosse igual a duas ligações C-C, esperaríamos uma energia de ligação C=C de 2X83=166 Kcal.$Mol^{-1.}$ Entretanto a energia da ligação C=C é de 146 Kcal.Mol^{-1}. Por diferença, a energia da ligação π é de 146-83= 63 Kcal.Mol^{-1}, menor que uma ligação simples. No caso da ligação tripla CC teríamos como energia para cada ligação π: 83 X 3 = 249 Kcal.Mol^{-1} (teórico), mas ela é de 200 Kcal.Mol^{-1}. Novamente temos evidências que uma ligação simples é mais forte que cada uma das ligações duplas. Devemos tomar, entretanto, cuidado com este tipo de generalização, pois no caso da ligação C=O isto não ocorre! Veja que a ligação C-O tem 86 Kcal. Mol^{-1} e então duas simples conteria 86 X 2= 172 Kcal.Mol^{-1}. Mas a ligação C=O tem 179 Kcal/Mol de energia, maior que duas simples!! Uma possível explicação para este fato seria a distancia muito curta da ligação C=O (1.22 Á) frente a C=C (1.35 Á) tornando a interação lateral dos orbitais p-p bem mais intenso. Veja na próxima tabela (tabela 3) algumas das distâncias aproximadas de ligações covalentes.

Tabela 3 . Distancias de ligação medida por difração de elétrons ou cristalografia de Raios X. Os valores marcados com asteristicos foram calculados pelo autor por métodos computacionais (B3Lyp 6-31 G(d) ou AM1).

C-H	1.09Å	P-H*	1.40 Å	**C≡C**	1.20 Å
N-H	1.00 Å	S-H*	1.35 Å	**C≡N**	1.16 Å
O-H	0.96 Å	P-C*	1.57 Å		
C-C	1.54 Å	S-C*	1.84 Å		
C-N	1.47 Å	C=C	1.35 Å		
C-O	1.43 Å	C=N	1.30 Å		
C-Cl	1.76 Å	C=O	1.22 Å		
C-Br	1.94 Å	S=O*	1.51 Å		
C-I	2.14 Å	P=O*	1.45 Å		

Tabela 3

Outro ponto FUNDAMENTAL é a compreensão que o valor de energia de formação de uma ligação é igual em módulo à energia de dissociação desta ligação, tendo somente seus sinais trocados. Quando a ligação é formada o processo é exotérmico e há liberação de energia do sistema ao universo, sendo a energia negativa. Por outro lado se a ligação está sendo "quebrada" é necessária a absorção de uma quantidade de energia do universo, e o processo é endotérmico, sendo o valor da energia positiva. ***A energia de clivagem de ligação e formação de ligação são iguais em módulos e inversas no sinal.*** Conhecer as forças das ligações é muito importante para compreendermos a termoquímica das reações orgânicas, que abordaremos em mais detalhes a partir do capítulo 5.

Veja somente um exemplo para a reação de hidrogenação de um alqueno para um alcano (figura 1.86). Esta é exotérmica, pois a energia liberada na formação de duas novas ligações suplanta a energia gasta na clivagem das ligações.

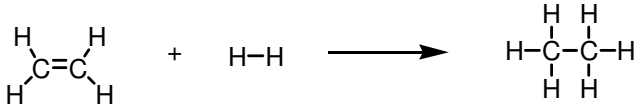
ΔH =Σr+Σp

ligações que se rompem **ligações que se formam**

$\Sigma r = (+63) + (+104)\ Kcal.Mol^{-1}$ $\Sigma p = 2 \times -99\ Kcal.Mol^{-1}$

$\pi c\text{-}c$ $\sigma H\text{-}H$ $\sigma C\text{-}H$

$+167 Kcal.Mol^{-1}$ $-198\ Kcal.Mol^{-1}$

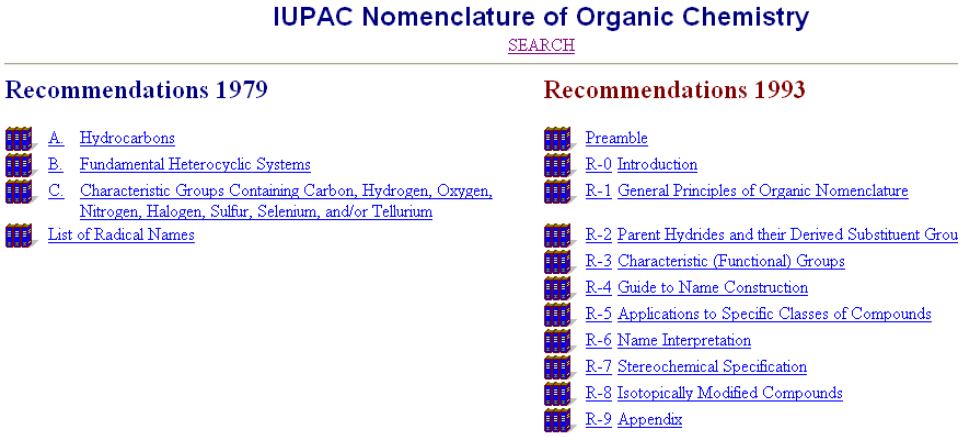


ΔH =(+ 167)+ (-198)= **-31Kcal.Mol^{-1} exotérmico**

Figura 1.86

1.5-O grupo funcional e a função química. Noção de nomenclatura orgânica.

Existem várias metodologias de denominação de substâncias orgânicas. Os **nomes usuais** como acido fórmico (CH_2O_2, extraído das formigas), ácido cítrico (das frutas cítricas) e muitos outros, são ainda muito usados na literatura.
Outra forma de nomenclatura é a das coleções "Index" como o **chemical abstract** (CA, americano, desde 1907) ou o **Beilstein** (alemão, desde 1790). Cada um usa uma forma um pouco diferente e, em alguns casos, muito diferentes para denominar as substâncias. Na verdade, uma nomenclatura deve ser feita de forma que cada nome seja relacionado sem nenhuma dúvida a unicamente uma estrutura molecular. Alem do mais, ***uma nomenclatura deve evitar ser redundante.*** por exemplo, denominar 2-metil-prop-**1**-eno, o número 1 na nomenclatura é uma redundância, pois não pode existir o 2-metil-prop-**2**-eno! Na mesma forma, a nomenclatura para a 2-butanona é redundante, e deveria se chamar **butanona** . Entretanto, alguns tipos de nomenclatura aceitam este tipo de redundância. A **nomenclatura oficial** dos compostos orgânicos é a da **I.U.P.A.C.** (**I**nternational **U**nion of the **P**ure and **A**plicated **C**hemistry) e pode ser facilmente revisada na internet (www.http://www.acdlabs.com/iupac/ nomenclature/), tanto na recomendação de 1979 como na recomendação de 1993. A nomenclatura oficial é a mesma estudada no ensino médio (em bons textos) e será usada também neste curso superior. O autor sugere fortemente uma revisão na nomenclatura elementar estudada no ensino médio, uma vez que não há tempo de um estudo detalhado durante o curso universitário. Entretanto apresentamos no **Apêndice 1**, no final do livro, um resumo das principais regras e exemplos selecionados pelo autor, neste tema. Na figura 1.87 mostramos a página da web que deverá ser consultada constantemente. O estudo da nomenclatura oficial deve ser feito individualmente pelo estudante, mas será sempre cobrado em exercícios e avaliações.

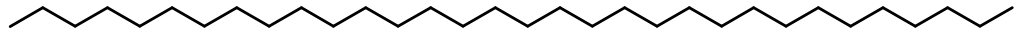


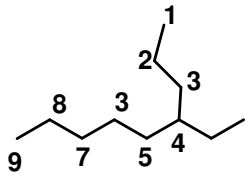
www.http://www.acdlabs.com/iupac/ nomenclature/
Figura 1.87

Mostramos nas figuras 1.88 e 1.89 algumas moléculas com suas nomenclaturas obtidas do programa Chem Draw® e traduzidas pelo autor para a forma em português. Este programa usa

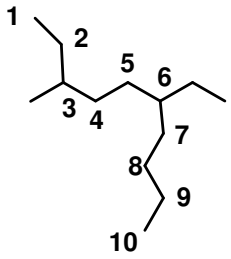
a nomenclatura oficial do **Beilstein**. Tente estudar atentamente a lógica das prioridades de cadeia principal e leia também mais sobre este assunto em livros texto de química orgânica em português de ensino superior. Esta revisão fica por sua conta.

dotriacontano

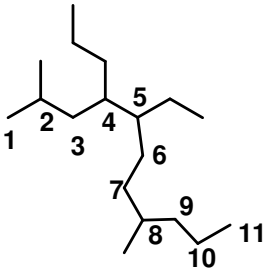




4-etilnonano

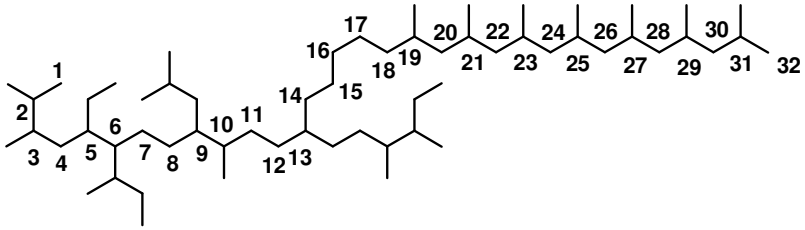


6-etil-3-metildecano

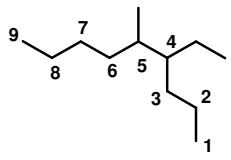


5-etil-2,8-dimetil-4-propilundecano

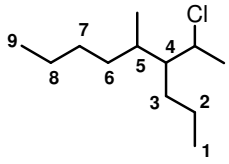
Figura 1.88



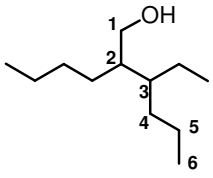
6-*sec*-butil-13-(3,4-dimetilexil)-5-etil-9-isobutil-2,3,10,19,21,23,25,27,29,31-decametildotriacontano



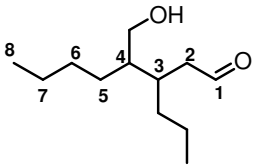
4-etil-5-metilnonano



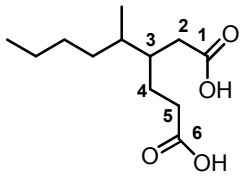
4-(1-cloroetil)-
5-metilnonano



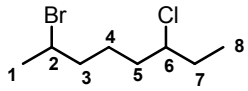
2-butil-3-etilexan-1-ol



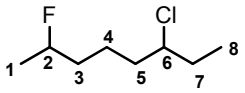
4-(hidroximetil)-3-
propiloctanal



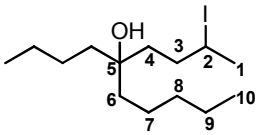
Ácido-3-(hexan-2-il) hexanodióico



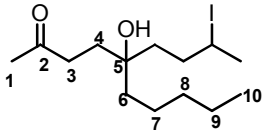
2-bromo-6-cloro-octano



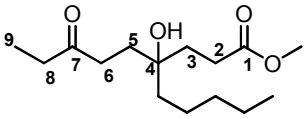
6-cloro-2-fluoroctano



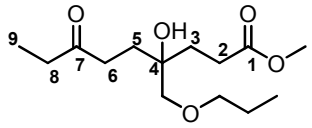
5-butil-2-iododecan-5-ol



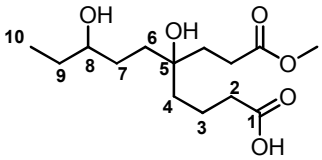
5-hidroxi-5-(3-iodobutil) decan-2-ona



nonanoato de (4-hidroxi-7-oxo -4-pentil)-metila



nonanoato de [4-hidroxi-7-oxo -4(propoximetil)]metila



Ácido-5,8-diidroxi-5-(3-metoxi-3-oxopropil)decanóico

Figura 1.89

1.6-Momento dipolar (μ) de uma molécula.

O ***momento dipolar*** (μ) de uma molécula é uma grandeza característica da molécula. Ela é muito importante para prevermos diversas propriedades da molécula como a solubilidade em um dado solvente, seu tipo de interação inter-substâncias, como comentaremos nesta seção.

Em uma molécula diatômica **A-B**, o momento dipolar depende da ***diferença da eletronegatividade*** (ΔEn_{A-B}) entre os átomos A e B figura 1.90, expressada pela carga **q** gerada, e a ***distância entre os núcleos*** **d** em angstrons (Å) , de acordo com a seguinte equação mostrada na figura 1.91.

Eletronegaticvidade de alguns átomos

2.1	2.5	3.0	3.5	4.0
H	**C**	**N**	**O**	**F**
	Si 1.9	**P** 2.2	**S** 2.5	**Cl** 3.0
				Br 2.8
				I 2.6

Figura 1.90

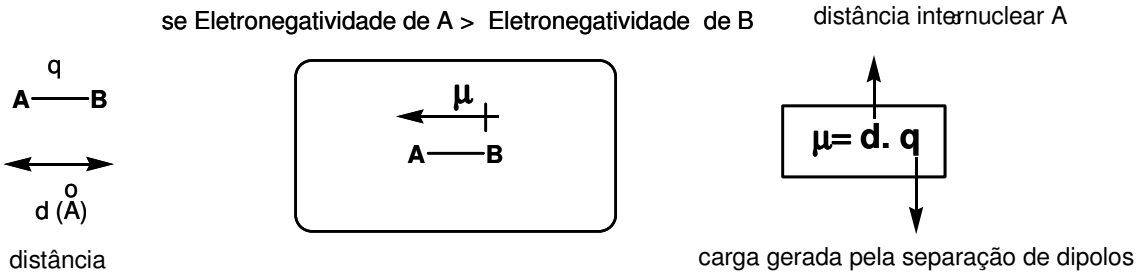


Figura 1.91

Quanto maior a ***diferença de eletronegatividade*** e maior ***distância internuclear*** (comprimento de ligação), maior será o momento dipolar de uma molécula diatômica, expressada em Debye (D), sendo 1D = 10^{-18} esu.cm. Por exemplo, as moléculas de HCl e a do HBr (figura 1.920) têm momentos dipolares semelhantes (calculados iguais por AM1 μ=1.38 D). Note que a eletronegatividade do cloro é maior que a do bromo, mas como a distância internuclear no H-Br(1.42 Å) é bem maior que a do H-Cl (1.28 Å), há uma compensação na formula de μ.

Figura 1.92

Nos casos de moléculas polinucleares, ***o momento dipolar molecular(μ) será a soma vetorial de todos os momentos dipolares parciais em cada ligação covalente.*** Na figura 1.93 mostramos algumas moléculas e seus momentos dipolares médios calculados pela metodologia computacional **AM1** (primeiro método semi-empírico de Austin (cidade americana), **A**ustin **M**odel)

Alguns comentários merecem serem feitos em relação às moléculas descritas na figura 1.93. Observe que mesmo sendo o átomo de flúor o mais eletronegativo da tabela periódica, a molécula de flúor metano é menos polar que as de clorometano e bromometano, e levemente mais polar que a de iodometano. Novamente este é o reflexo da ponderação entre a diferença de eletronegatividade entre C-X (X= halogênio) e o comprimento da ligação C-X. Como o momento dipolar é um fenômeno vetorial, quando quatro ligantes iguais estiverem alocados em carbono, este terá o momento vetorial nulo (veja o tetraclorometano e o cátion amônio). Devido a neutralizações dipolares a ordem decrescente de polaridade é clorometano, diclorometano, clorofórmio. Observe que o momento dipolar do benzeno é nulo, mais a incorporação de um grupo polar no benzeno, como uma hidroxila (no caso do fenol), torna a molécula de polaridade aumentada. ***Grupos funcionais hidroxila*** conferem grande polaridade molecular. Note que o isômero do etanol (que é um álcool) é significativamente mais polar que o éter dietílico, um

isômero do etanol. Mais um dado interessante e a total apolaridade do (*E*)-1,2-difluoreteno e a polaridade significativa do seu isômero espacial *Z* (veremos estes termos no capítulo 3). Novamente observamos que a ***soma vetorial*** é fundamental na determinação do momento dipolar (figura 1.94).

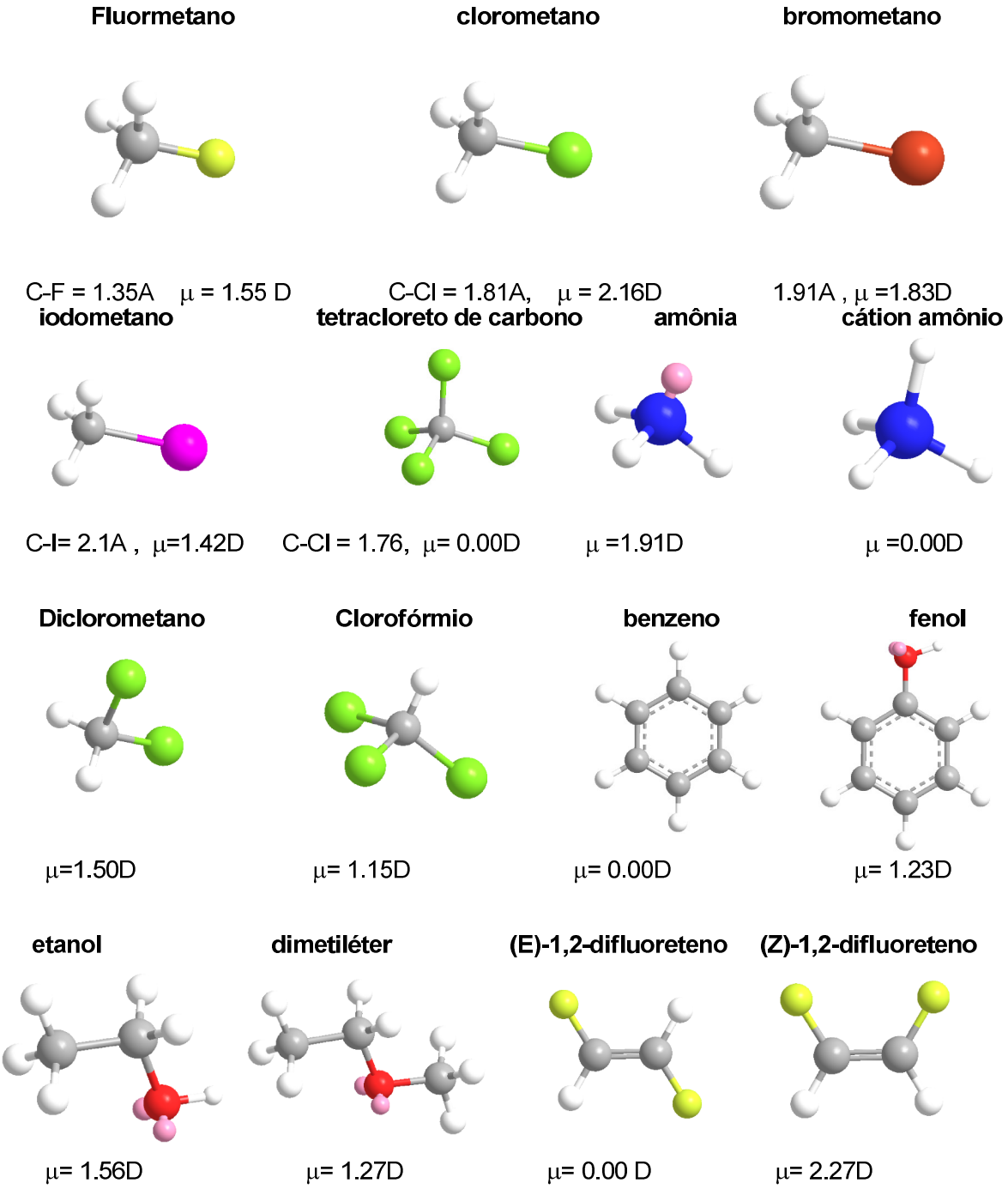


Figura 1.93

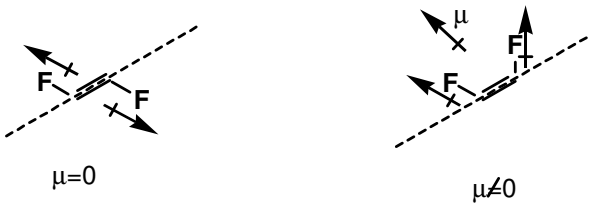
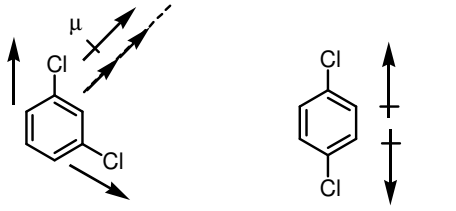


Figura 1.94

Exercícios Resolvidos:

1-Quais entre os dois haletos de arila, o 1,3-diclorobenzeno ou o 1,4-diclorobenzeno, você esperaria ser mais polar? Explique.



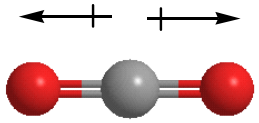
1,3-diclorobenzeno 1,4-diclorobenzeno.

Mais polar μ = 0

Figura 1.95

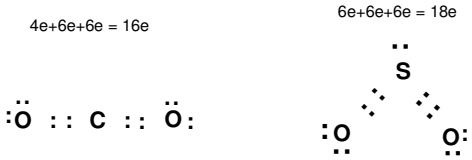
Como o momento dipolar é a soma vetorial dos dipolos parciais, podemos observar que o momento dipolar de 1,4-diclorobenzeno tende a ser nulo. Por outro lado, no 1,3diclorobenzeno há o somatório vetorial, tendendo este a ser a molécula mais polar entre as duas.

2- Qual é a substancia mais polar, o CO_2 ou o SO_2?



CO_2

a geometria Linear no CO_2 "neutraliza" o vetor o momento dipolar



μ = 0 μ diferente de 0

Figura 1.95

1.7-Ligações químicas intermoleculares e as propriedades físicas. Interação íon-ion , íon-dipolo, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio e ligação de van der waals.

Falaremos agora de um tópico de grande importância para a compreensão das propriedades físicas de moléculas orgânicas: as ***interações intermoleculares***. Na verdade, se não houvesse estas forças de ligação entre as moléculas, todo o ***universo seria gasoso***, pois nenhuma molécula teria afinidade de se aproximar de uma outra.
As principais características moleculares que dominam estas interações inter-moleculares são o ***peso molecular***, o ***tipo de ligação*** e a ***geometria molecular***.
O primeiro tipo de forças atrativas que unem duas moléculas distintas entre si, são as moléculas que possuem ***dipolos permanentes***, e estas interações são chamadas de ***interações dipolares***.
Destacamos na figura 1.96, uma interação ***dipolo-dipolo*** na molécula da ***acetona*** (um removedor de esmalte de unha). As interações ***dipolo-dipolo*** na acetona são de força moderada (alguns KJ/Mol) mas suficiente para tornar o ***ponto de ebulição*** da acetona em 56^{o}C,sendo este maior que o seu análogo não oxigenado de 4 carbonos, ***butano*** (0^{o}C). Lembre do seu curso de química geral, que o ***ponto de ebulição*** é a temperatura necessária para que uma dada substância possa romper suas forças intermoleculares na fase líquida, e passar para a fase gasosa. Assim, é mais difícil para a ***acetona***, que tem forças de interação do tipo ***dipolo-dipolo***, ir para a fase gasosa que o ***butano***, que são unidas por ***forças de van der Waals***. Segundo exemplo da figura 1.96, destacamos a interação ***íon-dipolo*** entre o oxigênio da ***N,N-dimetilformamida*** (**DMF)**, um solvente muito usado em síntese orgânica, com o cátion potássio. Na verdade, este tipo de interação é bastante razoável de entender, uma vez que ***cargas opostas se atraem*** e desta forma se aproximam no espaço.

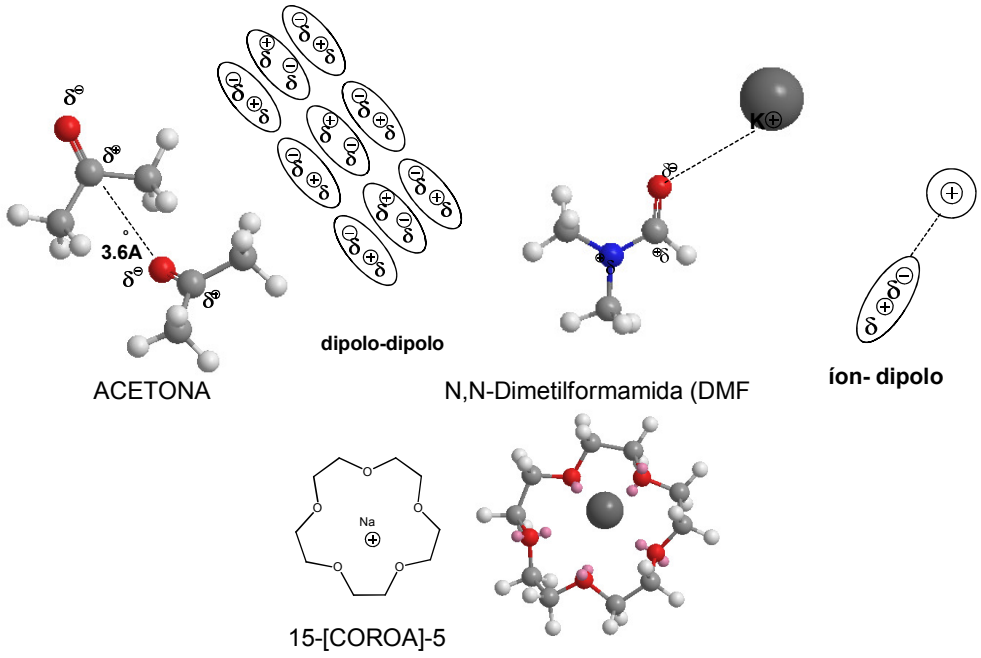


Figura 1.96

Alguns solventes comerciais como o éter 15-[coroa]-5 (figura 1.96) foram projetados para ***complexar*** seletivamente com cátions, neste caso com o cátion sódio. Este tipo de complexação é muito útil para aumentar a reatividade de algumas reações e veremos isto no capítulo 5.

A água é uma substância particularmente muito eficiente para formar ligações **íon-dipolo** tanto com **ânions** (como o íon cloreto), quanto com **cátions** (como o íon sódio), como mostrado na figura 1.97. Esta propriedade dupla confere a água uma alta eficiência de ***dissolver sais***.

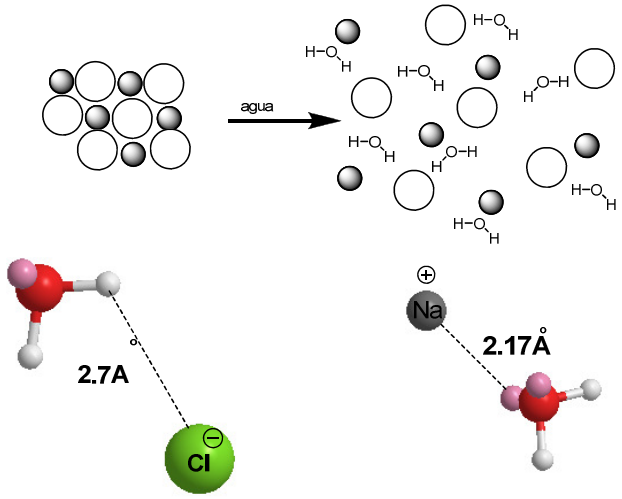
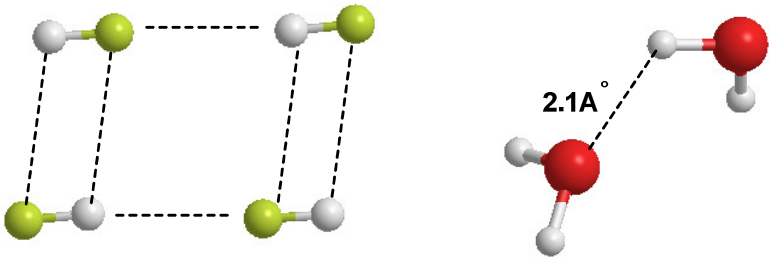


Figura 1.97

Note que para um solvente dissolver um soluto, deve haver substituição de ***forças semelhantes***. Assim, o sal cloreto de sódio, que e totalmente organizado na rede cristalina só é dissolvido por substâncias que substituam eficientemente estas forças.Um tipo particular de interação dipolo-dipolo, porém bem mais forte que esta, é a ***ligação de hidrogênio***. Este tipo de ligação ocorre na sua forma mais clássica, quanto: ***um átomo de hidrogênio encontra-se ligado covalentemente com um átomo eletronegativo e interage em uma distancia aproximada de até 2.4-2.7Å com outro átomo eletronegativo, sendo os átomos eletronegativos o F,O ou N.*** Veja na figura 1.98 alguns exemplos.



HF–HF-HF(H-F)n—H-F **H_2O—(H_2O)n—H_2O**

Figura 1.98

No primeiro exemplo da figura 1.98, a esquerda, mostramos a ligação de hidrogênio entre um átomo de hidrogênio entre dois átomos de ***flúor***. Note que a organização é tridimensional. A água é o exemplo mais clássico de formação de ligação de hidrogênio. A organização deste liquido faz sua denominação de ***líquido associado***. Note, que mesmo com o peso molecular de 18, este líquido tem um alto ponto de ebulição (100°C!). Apenas para comparação, o éter dimetílico (C_2H_6O, PM=36) tem um ponto de ebulição de -24°C!

O ***etanol*** é também um liquido associado, podendo este fazer ligações de hidrogênio com o próprio etanol no estado puro o que lhe confere um alto ponto de ebulição (78°C). Este também pode fazer ligação de hidrogênio com a água, que confere ao etanol uma total ***solubilidade em água***. O ácido acético faz ligação de hidrogênio forte com a água, como mostrado na figura a baixo a direita. Na forma pura, o ***ácido acético glacial*** existe na forma dimérica, como mostrada abaixo, explicando o seu alto ponto de ebulição (118 °C)(figura 1.99)

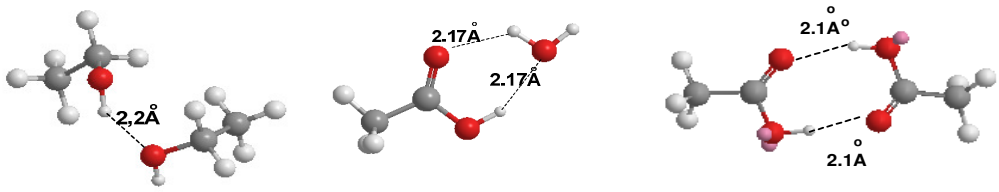


Figura 1.99

A interação intermolecular que ocorre entre ***dipolos não permanentes*** (ou *dipolos induzidos*) são as forças atrativas de van der Waals ou **forças de dispersão de London**. Mesmo sendo de intensidade menor, este tipo de ligação é também muito importante, conferindo a forma líquida, na temperatura ambiente, para os alcanos lineares: pentano, hexano, heptano, octano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano e em sólidos os alcanos homólogos superiores.

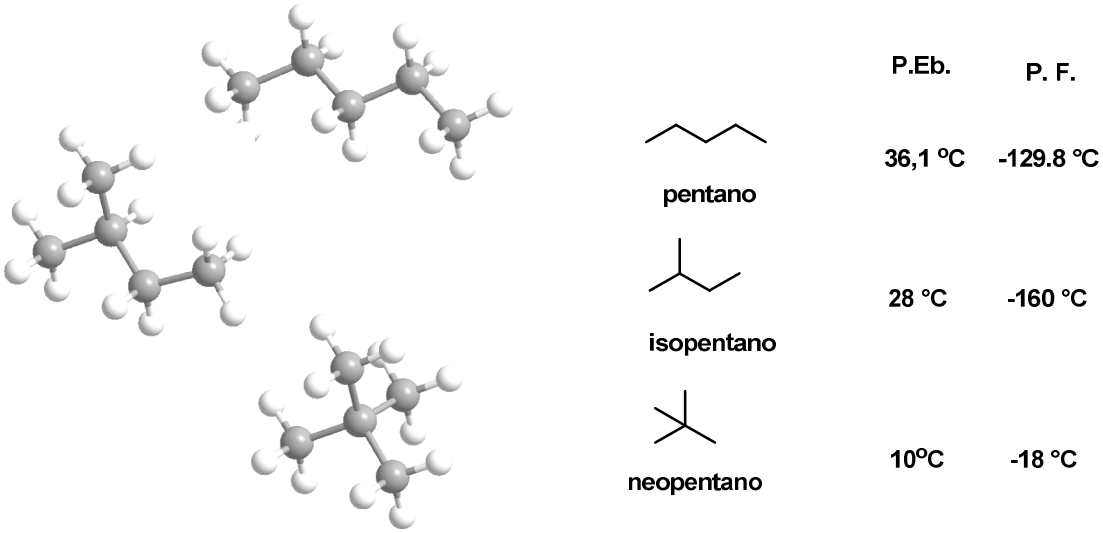


Figura 1.100

Para a análise do ponto de ebulição, consideramos que ***as forças de dispersão de London são mais eficientes quanto maior á área de contato entre as moléculas***. Note que os isômeros isopentano e neopentano apresentam mais ramificações, tornando mais fracas as forças atrativas e diminuindo respectivamente os seus **pontos de ebulição**.
Quando aumenta-se a massa molar da série , há tendência de aumento de ponto de ebulição. Em relação aos ***pontos de fusão***, três parâmetros devem ser considerados: o ***massa molecular*** o ***tipo de interação inter-molecular*** que a substância forma e a **esfericidade** da molécula. Quando comparamos substâncias que fazem interações inter-moleculares semelhantes, a que apresentar maior massa molar terá o maior P.F. Caso comparemos duas substâncias de massas moleculares semelhantes, terá o maior P.f. a que apresentar a interação inter-molecular mais forte, na seguinte ordem : **íon-íon** > **íon-dipolo> ligação de hidrogênio> dipolo-dipolo> forças dispersão de London.**
Para o ***ponto de fusão***, temos ainda um efeito diferente dos comentados anteriormente. Como o ponto de fusão é a transformação de um sólido em um líquido, Na forma sólida, em forma de cristais (em grande maioria das vezes), ***o arranjo é favorecido quanto mais esférica (maior esfericidade) é a forma da molécula e isto aumenta o ponto de fusão***. Isto explica alguns fatos inusitados, como o ponto de fusão dos isômeros mostrados na figura 1.100, onde o neopentaano tem o ponto de fusão 142 graus mais alto que o isopentano! Outro exemplo é a dos isômeros t-butanol *versus* o butanol, mostrados a seguir.

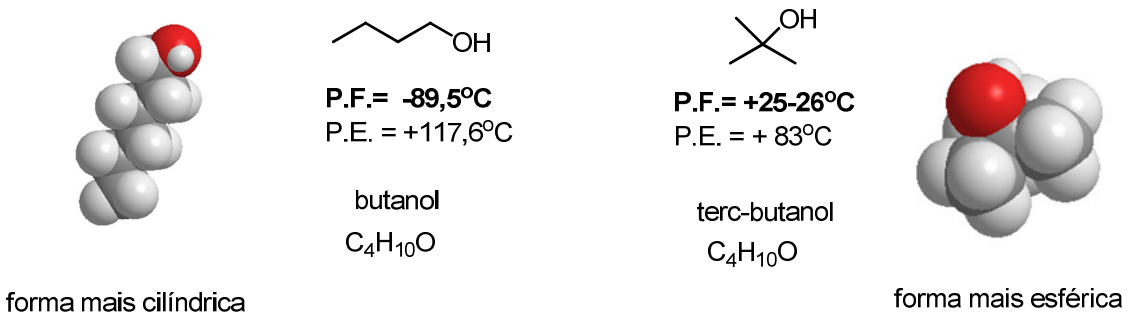


Figura 1.101

Uma propriedade física macroscópica, que nos orienta sobre a polaridade molecular é a ***constante dielétrica*** (ε). ***Quanto maior a constante dielétrica mais polar é a substância e consequentemente maior será o poder de separar cargas. Em geral substâncias polares dissolvem bem outras substâncias polares e substâncias apolares dissolvem bem substâncias apolares***. Alguns valores de ε para solventes estão mostrados na tabela 4.
Um ótimo exemplo da propriedade **polaridade** na **solubilidade** é a ação dos **sabões**. Os sabões são sais de **ácidos carboxílicos instaurados ou saturados**, de cadeia hidrocarbônica longa, obtida pela saponificação de gorduras.

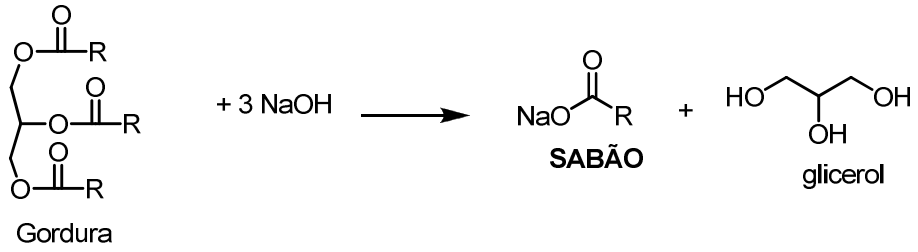


Figura 1.101

Tabela 4. Solventes usuais em laboratório de química orgânica e suas constantes dielétricas(ε)

Solvente	**ε**	**Solvente**	**ε**	**Solvente**	**ε**
Hexano	1.9	piridina	12	Ácido acético	6.1
CCl_4	2.2	Acetona	21	TFAA	8.6
dioxano	2.2	HMPA	30	^{t}butilálcool	12.5
Benzeno	2.3	nitrometano	36	amônia	22
dietiléter	4.3	DMF	37	etanol	24.5
clorofórmio	4.8	acetonitrila	38	metanol	32.7
THF	7.6	dimetilsulfóxido	47	H_2O	78

Tabela 4

Exercício proposto: escrevam em fórmula de linha ou de traços, as propriedades físicas (P.Eb., P.F.) e possível problema de toxicidade de todas as estruturas dos solventes mostrados na tabela acima. Consulte na Internet.

Os ácidos de cadeia longa são chamados de ***ácidos graxos***. Assim, os sabões são constituídos de uma porção muito **polar**, na função química ***carboxilato***, que interage muito bem com a água, mediante a formando de ligações ***íon-dipolo***. Por outro lado a porção hidrocarbônica, que é apolar, interage bem com as gorduras da pele, que também são apolares e assim, temos a formação de uma miscela. A miscela é constituída na parte externa de uma porção solúvel em água e na parte interna insolúvel em água e solúvel na gordura. Quando lavamos a mão, a água arrasta a miscela, eliminando a sujeira gordurosa.

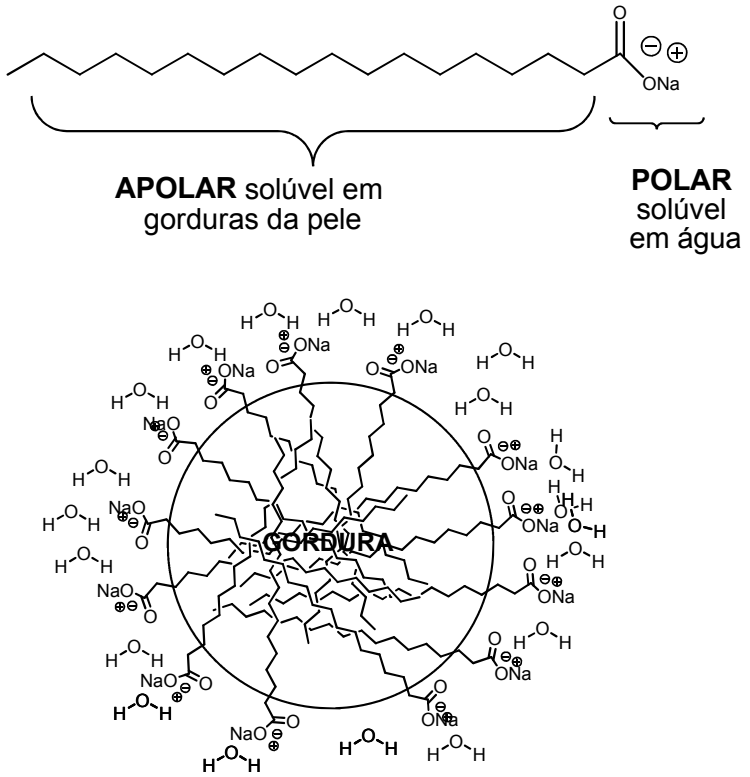


Figura 1.102

Exercícios resolvidos:

1-O ácido fluorídrico (HF) tem μ = 1.82D e seu ponto de ebulição é de +19,3^{o}C. O fluoreto de metila (CH_3F) tem um momento dipolar semelhante do HF, maior peso molecular, mas um ponto de ebulição = -37,7^{o}C (gás). Explique.

Resposta:

O HF tem uma estrutura associada como mostrada abaixo, pela formação de ligação de hidrogênio.

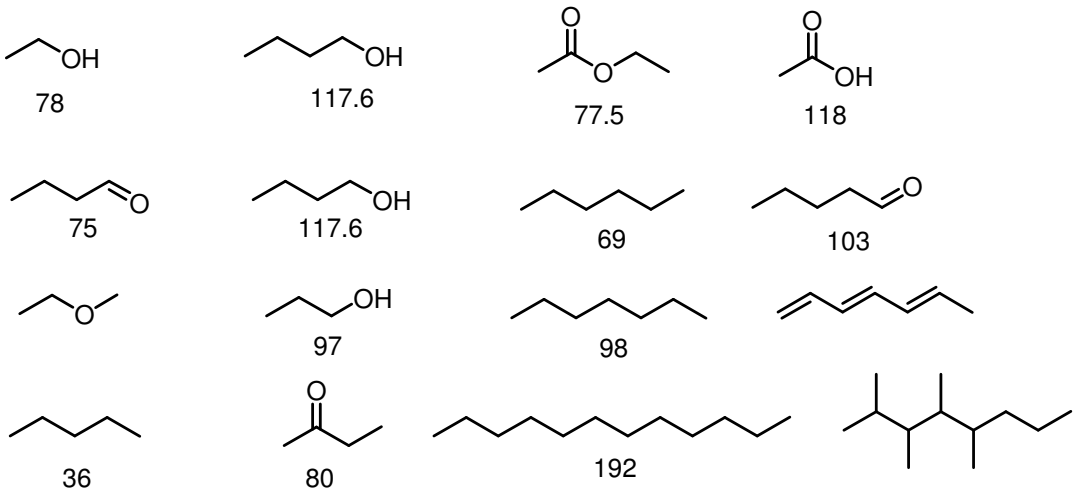
H-F---H-F---H-F---H-F

No fluoreto de metila a força inter-molecular é a dipolo-dipolo, que é mais fraca que a ligação de hidrogênio.

2- Em cada par de substâncias abaixo, qual que você esperaria ter o ponto de ebulição mais baixo? Explique.

((a)Etanol ou butanol e) <u>acetato de etila</u> ou ácido acético
(b)<u>butanal</u> ou butanol f) <u>Hexano</u> ou pentanal
(c)<u>etilmetiléter</u> ou propanol g)heptano ou <u>1,3,5-heptatrieno</u>
d)<u>pentano</u> ou butanona h)dodecano ou <u>2,3,4,5-tetrametiloctano</u>

Resposta: todos os valores abaixo das substâncias correspondem os seus pontos de ebulição em ^{o}C obtidos na literatura. Alguns valores de pontos de ebulição estão faltando devido a sua inexistência na literatura.



Capítulo 2: A conformação das moléculas orgânicas.

Após os conhecimentos apresentados no capítulo 1 sobre a estrutura das moléculas orgânicas, do o ponto de vista de três teorias: a ***teoria de Lewis*** (não baseada na mecânica ondulatória) e a ***teoria da ligação de valência*** (VB) e a ***teoria dos orbitais moleculares*** (MO) (baseadas na mecânica ondulatória), vamos agora apresentar o conceito de ***equilíbrio conformacional***.

1- ***Análise conformacional:*** é o estudo do equilíbrio entre as principais conformações de uma molécula no espaço tridimensional.

2-***Conformação:*** é uma determinada posição tridimensional dos átomos em uma molécula.

3-**Interconversão entre duas conformações**: é a transformação de uma conformação em uma outra, oriunda de uma rotação em uma ligação sigma (σ) na molécula.

4- **Equilíbrio conformacional:** é a distribuição quantitativa de todas as conformações em um equilíbrio dinâmico de conformações. Como em todo o processo de equilíbrio, as conformações mais estáveis (menor energia) estarão mais abundantes.

É bom ter em mente, que as moléculas fazem parte, como tudo na vida, do universo! E assim sendo, elas tendem a se colocarem o mais ***"confortável"*** *possível* como qualquer coisa no universo. Este conforto e expressado pela ***posição mais estável*** que os átomos (núcleos e elétrons) se posicionam. Estudar a ***conformação das moléculas orgânicas*** é determinar experimentalmente ou calcular computacionalmente as diversas posições geométricas, mais ou menos estáveis, dos átomos nas moléculas e avaliar o **equilíbrio conformacional** que uma dada molécula apresenta. Cabe destacar e a *influencia do meio* no equilíbrio conformacional. A conformação de uma molécula é muito afetada pela presença de solventes, de diferentes temperaturas, efeitos de adição de sais, pressão entre outras variáveis.

2.1- Etano e análogos substituídos: butano, 1,2-dicloroetano, 1,2-etanodiol (etilenoglicol). Nomenclatura das conformações.

No capítulo anterior, aprendemos a escrever o etano nas formulas de Lewis, de traços, de cunha e até a de linha (como ficaria o etano mesmo?). Duas formas conformacionais do etano estão mostradas na figura 2.1.

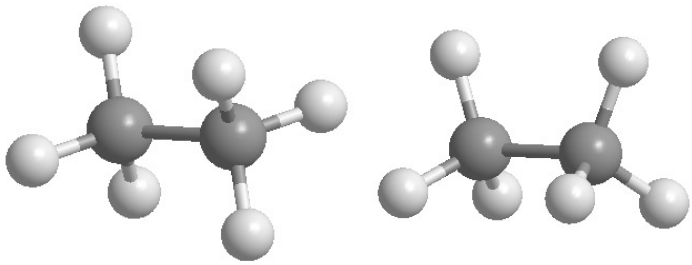


Figura 2.1

Devido à ligação entre os carbonos no etano ser de natureza simples **(σ sp^3-sp^3)**, existe, na temperatura ambiente, energia mais do que necessária para que possa acontecer sucessivas rotações nesta ligação σ (barreira da rotação do etano de ~3kcal/Mol). Esta rotação permite que uma conformação de menor estabilidade (maior energia) possa se transformar em outra de maior estabilidade (menor energia), e assim sucessivamente, levando a um ***equilíbrio conformacional dinâmico***. Note que, se houvesse uma ligação dupla C=C, a energia necessária para uma rotação nesta ligação seria de 64Kcal/Mol, pois para rodar, haveria a necessidade de rompimento de uma ligação π (figura 2.2).

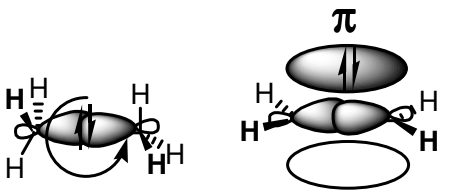


Figura 2.2

No desenho mostrado 2.3, apresentamos uma outra maneira de representar as conformações: as ***projeções de Newman***. Nestas, representamos os carbonos como bolas e, observando pela frente (veja desenho), os dois carbonos ficam sobrepostos. Assim, não conseguimos "ver" o carbono de trás vendo somente os hidrogênios. Na ***conformação estrelada***, observamos todos os hidrogênios, na forma semelhante a uma estrela de seis pontas. Na ***conformação eclipsada*** (de eclipse) os hidrogênios estão sobrepostos. Na verdade, na sobreposição perfeita daria somente para "ver" os três hidrogênios da frente, ficando escondidos os três hidrogênios do carbono de trás. Entretanto, pos fins didáticos, mostramos todos os seis, numa leve inclinação da molécula (figura 2.4). Estudos experimentais e cálculos computacionais avançados, baseados na teoria MO ou mais recentemente na teoria do funcional da densidade (DFT) convergem para um valor de **2.8**

Kcal/Mol a diferença de energia entre ***a conformação mais estável (a estrelada)*** e a mais energética (menos estável) eclipsada.

A rotação em torno da ligação C-C, em 360 graus, representada no eixo x *versus* energia no eixo y, conduz a um gráfico de forma senoidal, onde as conformações estáveis estreladas (mínimos) encontram-se em 0, 120, 240 360 graus e as conformações mais energéticas (máximos) nos ângulos de 60, 180, 300 graus.

A origem exata da diferença entre as energias das conformações eclipsadas e estreladas no etano ainda é motivo de pesquisa e continua sendo um assunto controverso.

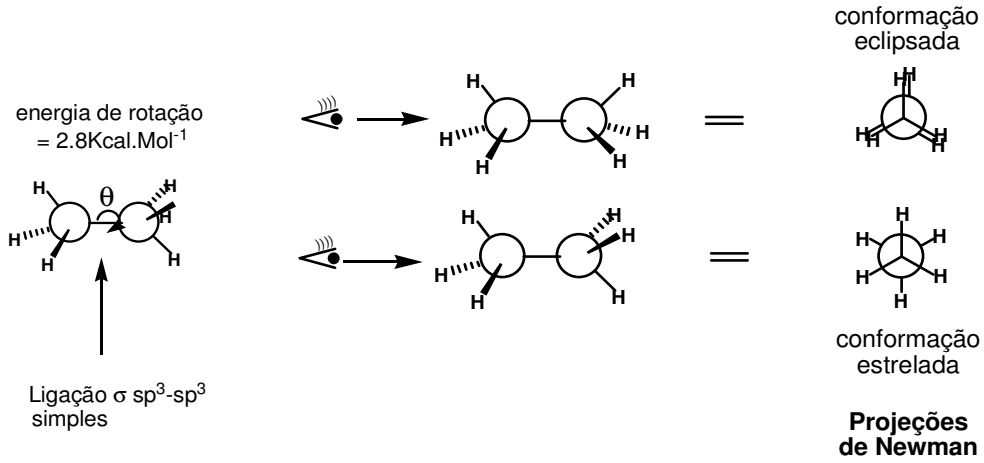


Figura 2.3

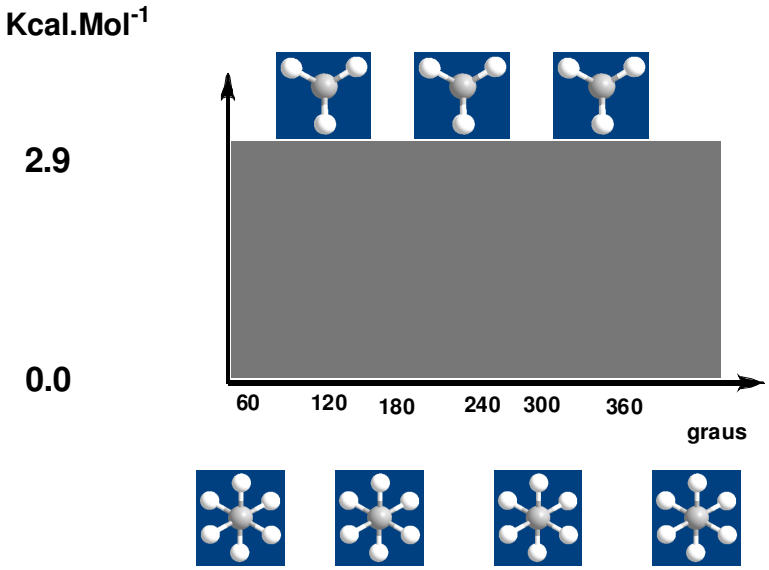


Figura 2.4 análise conformacional do etano.

Inicialmente pensava-se que a repulsão estérica entre os hidrogênios na conformação eclipsada seria o motivo da sua maior energia. Entretanto, ficou provado que devido ao a distância de aproximadamente 2.3 Á ser maior que a soma dos raios de van der Walls, sendo a repulsão entre os pequenos hidrogênios considerada desprezível. Note na figura 2.5, que no modelo espaço cheio, que considera os raios de van der Walls, os hidrogênios não se "tocam".

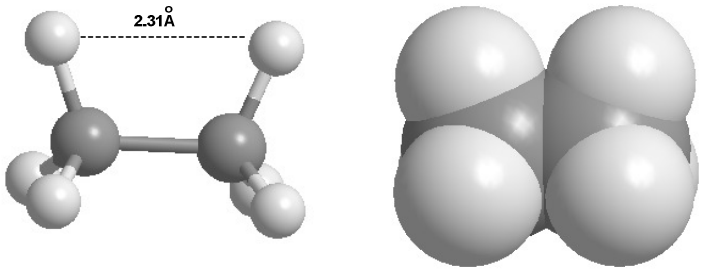
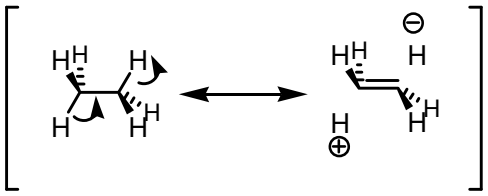


Figura 2.5

Três propostas convincentes até o presente momento (do ponto de vista do autor) vêm da teoria VB e da teoria MO. Pela teoria VB é possível uma interação favorável de ressonância (neste caso **hiperconjugação**) dos orbitais **σ sp^3-s** C-H com outra ligação σ sp^3-s C-H em ângulo de 180º, anti-periplanar (veremos esta definição no estudo conformacional do butano). Este tipo de interação deslocaliza as ligações e ocorrem somente na conformação estrelada e nesta, este efeito pode ocorres três vezes (figura 2.6).



formas canônicas

Figura 2.6

Uma das explicações baseada na **teoria dos orbitais moleculares** para a origem da barreira rotacional do etano leva em consideração a contribuição dos dois orbitais de baixa energia HOMO-3 e HOMO-4 (Considera-se o orbital HOMO e LUMO como as referencias. Assim, o orbital imediatamente mais energético (menos estável) que o LUMO denomenamos de LUMO+1 e o superior em energia ao LUMO+1 de LUMO+2 e assim por diante. Da mesma forma o HOMO-3 é o terceiro orbital em ordem decrescente, mais estável que o HOMO.), cada um ocupado com dois elétrons. Observe que para haver rotação da ligação simples σ teríamos

a "perder" da simetria destes orbitais ocupados e conseqüentes conduzirem a um "rompimento" da ligação π nestes orbitais, o que custa energia (figura 2.7).

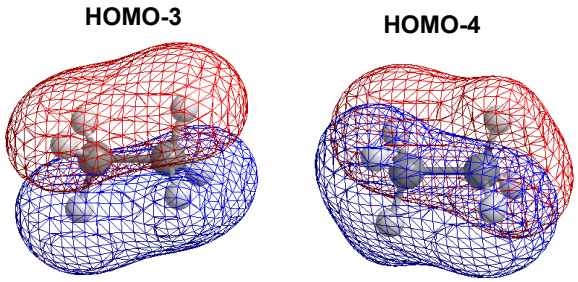


Figura 2.7

Uma outra explicação recente, que está baseada na teoria VB considera a **interação favorável** entre um orbital ligante de uma ligação C-H (considerando o cálculo pela técnica NBO, **n**egligenciate **b**ond **o**rbitals) com um orbital antiligante da outra ligação C-H, quando a conformação está estrelada (figura 2.8). Para ler mais veja no artigo: Goodman, L *Nature* **2001**, *401*, 565.

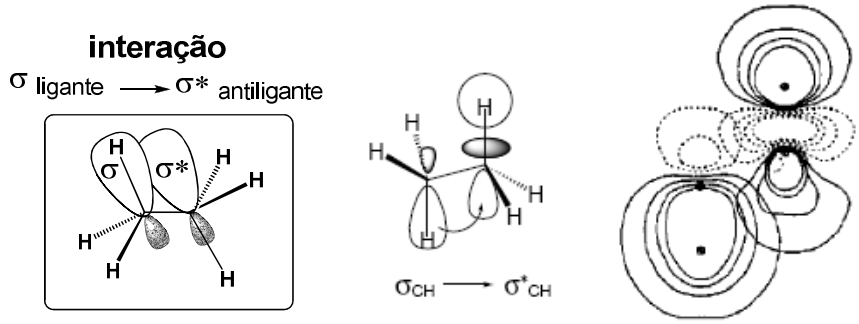


Figura 2.8

O **butano** pode ser analisado como um etano dissubstituido por duas metilas uma em cada um dos os hidrogênios dos carbonos diferentes. Por questões meramente didáticas, podemos numerar os carbonos e vamos representar o butano visto pela ligação C3-C2, como mostrado na figura abaixo. Nesta figura 2.9, à esquerda, representamos o butano sendo visto por um **observador**. O desenho da direita representa o que este observador estaria vendo, e ainda incluímos dois planos ortogonais que dividem virtualmente em quatro quadrantes: dois acima e abaixo do ***plano horizontal*** e dois do lado direito e esquerdo do ***plano vertical.***

Mediante uma rotação completa de 360 graus na ligação ***C3-C2*** (figura 2.10), encontramos diversas conformações que serão denominadas a seguir. Vamos, durante esta rotação, ***"fixar" a metila no C1*** (a inferior, que se encontra atrás) e vamos girando com o ***movimento da metila em C4*** (a superior, que se encontra na frente) de 60 em 60 graus. Com este giro, obtemos várias conformações que estão mostradas a seguir. Os nomes destas conformações

são muito fáceis de serem aprendidas. Quando a as metilas C4 e C1 estiverem do mesmo lado em relação ao ***plano horizontal***, estas conformações são denominadas ***sin***. Caso contrário, elas são denominadas ***anti***.

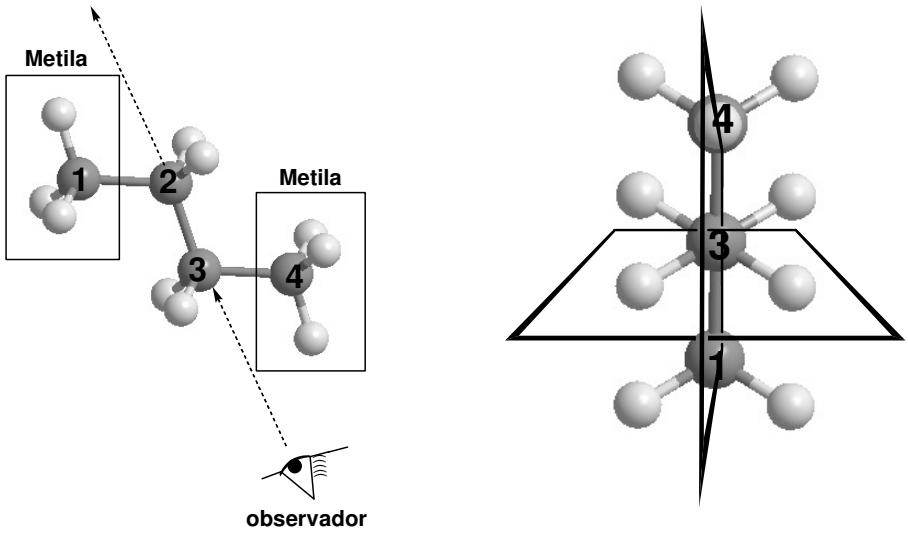


Figura 2.9

Caso **C4-C1** estejam ***no mesmo plano vertical***, as chamamos as conformações de periplanares (mesmo plano) e se estiverem fora do plano vertical, as denominamos de ***clinais*** (inclinadas). As combinações destas duas denominações formam o nome completo da conformação. Veja por exemplo a ***conformação inicial*** (figura 2.10). Ela é ***anti, pois*** C4-C1 estão de lados opostos no plano horizontal e também é ***periplanar***, pois estão no mesmo plano vertical. A denominação desta conformação é ***anti-periplanar*** (figura 2.10). Cálculos teóricos determinaram que a conformação ***mais estável*** de todas as mostradas anteriormente é a ***anti-periplanar***. Note que nesta conformação não há nenhum tipo de ligação eclipsada e que as metilas C1 e C4 estão as mais afastadas possíveis. Ela é considerada a de energia ***relativa zero*** e as energias de todas as outras são calculadas relativamente a ela.

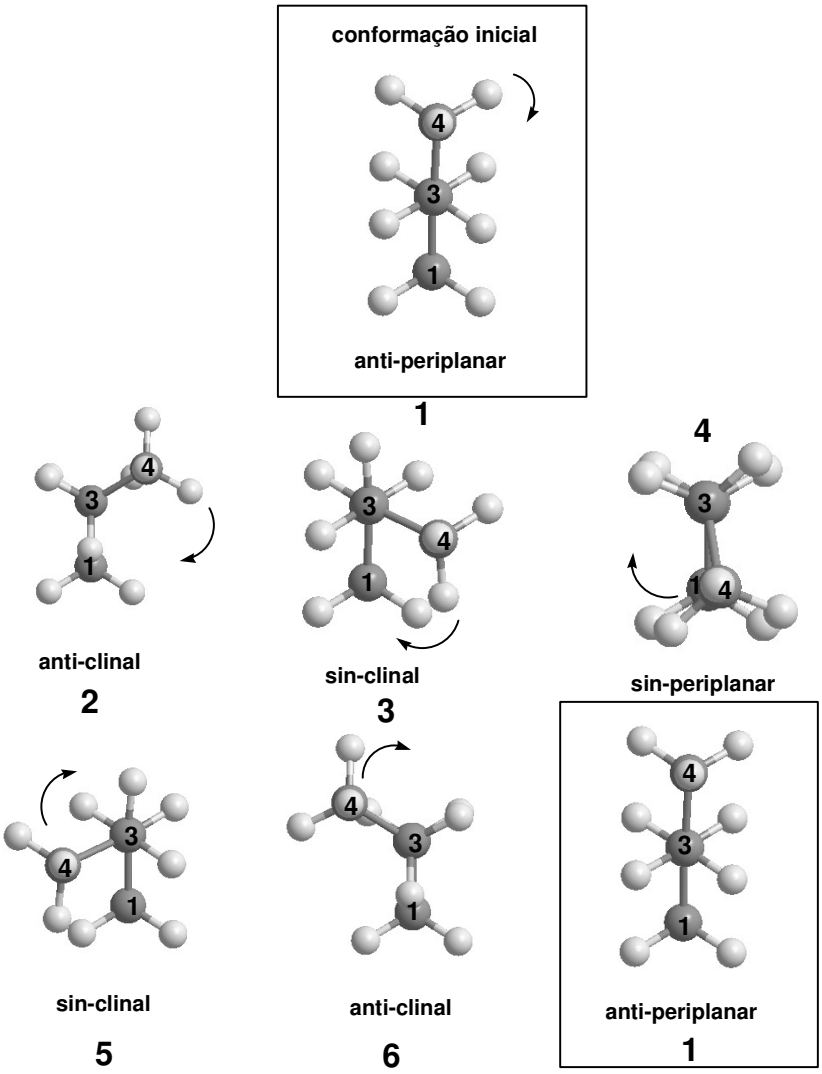


Figura 2.10

Veja na figura 2.11 uma representação completa ra rotação de 360 graus *versus* energia relativa, onde a energia das conformações são medidas de 10 em 10 graus. Os pontos mais importantes no gráfico são os de 60 em 60 graus. Alguns pontos são mínimos e outros são máximos. Os pontos máximos são os **estados de transição** entre duas conformações mínimas (relativamente estáveis). Neste gráfico observamos que é necessária uma energia de 4.5Kcal. Mol^{-1} para que ocorra rotação total na molécula.

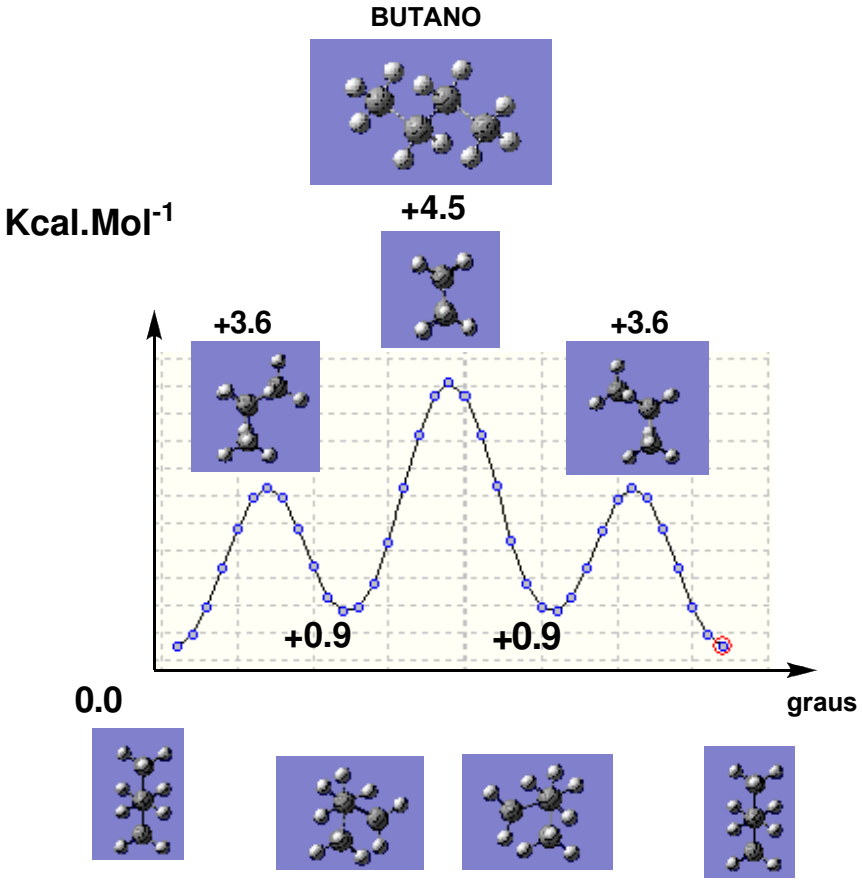


Figura 2.11

A conformação de maior estabilidade após a anti-periplanar é a ***sin-clinal***, também chamada de ***gauche*** (+0.9 Kcal/Mol, figura 2.9 e 2.10). Ela é particularmente estável devido de ausência de qualquer ligação eclipsada. Note que na conformação ***anti-clinal***, as duas metilas estão eclipsadas com hidrogênios, aumentando a energia da conformação.

A molécula do ***butano*** não apresenta substituintes ***polares***, sendo considerada às forças de **repulsão estérica.** A introdução de grupos polares como halogênios, oxigênio e nitrogênio serão visto a seguir. Nos 1,2-dicloroetano e no 1,2-dibromoetano o equilíbrio conformacional foi medido por espectroscopia Raman, sempre favorecendo a conformação anti-periplanar (figura 2.12).

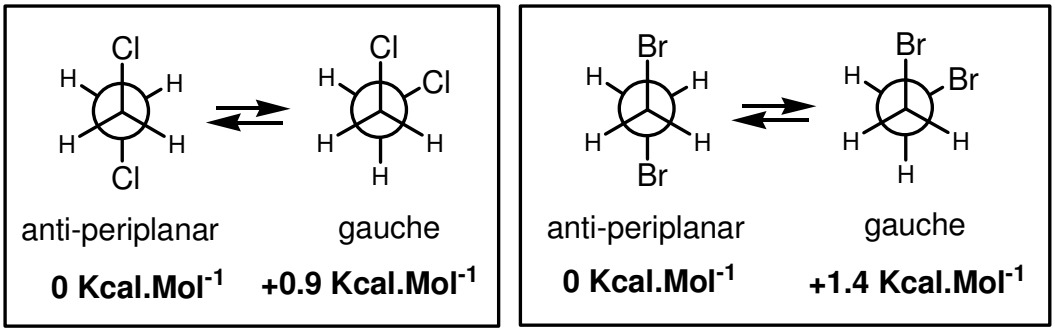


Figura 2.12

O favorecimento da conformação anti-periplanar se oriunda na minimização do momento dipolar nas moléculas nesta conformação, devidos os dipolos negativos (eletronegatividade do cloro e bromo são maiores que a eletronegatividade do carbono) ficarem os mais separados possíveis (figura 2.13).

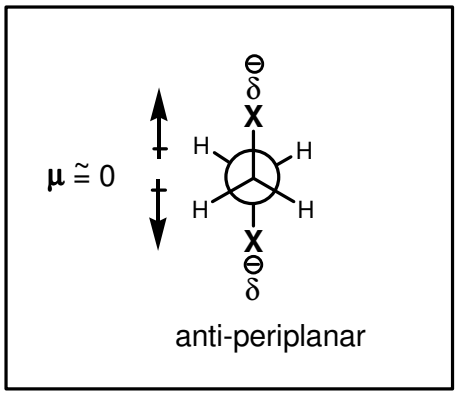


Figura 2.13

De maneira diferente, a conformação de etilenoglicol (1,2-diidroxietano) e da etilenodiamina (1,2-diaminoetano) encontram-se preferencialmente em conformação *sin-clinal* (*gauche*,figura 2.14), devido a uma possível formação de ***ligação de hidrogênio intramolecular, uma em cada caso***.

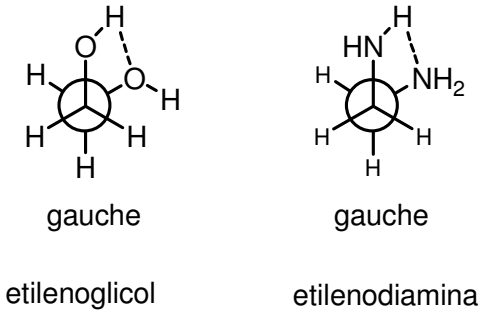


Figura 2.14

A **acetilcolina** é um importante neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático. Ela é capaz de sensibilizar dois subtipos de receptores: os **receptores muscarínicos** (no sistema nervoso periférico) e os **receptores nicotínicos** (no sistema nervoso central). Estudos avançados determinaram que a conformação ***anti-periplanar*** da acetilcolina interage **seletivamente** no **receptor muscarínico** e a conformação ***gauche*** interage ***seletivamente no receptor nicotínico***.

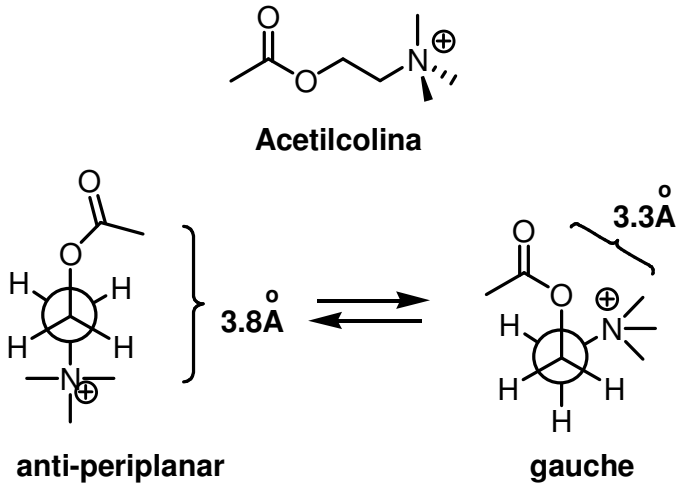


Figura 2.15

Observe como o **reconhecimento molecular** entre um **ligante** e um **receptor biológico** é altamente **específico**. Neste caso, uma pequena modificação de 0.5Å nas distâncias entre o íon-dipolo, modifica totalmente a atividade deste ligante biológico. Compreender **análise conformacional** (e a estereoquímica, no capítulo 3) não é só fundamental para a área da química, mas também para a área de bioquímica, farmacologia e hoje principalmente na química medicinal, que vem recentemente buscando novas drogas com o auxílio de computadores.

2.2-ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano e cicloexano: a tensão de anel.

Antes de avaliar a posição mais estável dos átomos no espaço para os ***cicloalcanos***: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano e cicloexano, vamos dar destaque a ***energia relativa de um cicloalcano/CH_2***.

Os valores mostrados na tabela a seguir, apresentam o conteúdo energético que o ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano apresentam ***a mais*** que o cicloexano (o mais estável da série).

Foi pela primeira vez, que ***von Baeyer,*** em 1885, propôs que esta energia seria oriunda da diferença entre o ângulo teórico de 109,28^o e o ângulo interno dos ***ciclos planares*** (veja figura 2.16). Sendo assim, por muitos anos esta energia foi chamada de ***Tensão de Baeyer***. Estas energias extras foram determinadas há muito tempo, mediante medidas calorimétricas, e podem hoje ser calculadas, sendo chamadas de ***Tensão de Anel.***

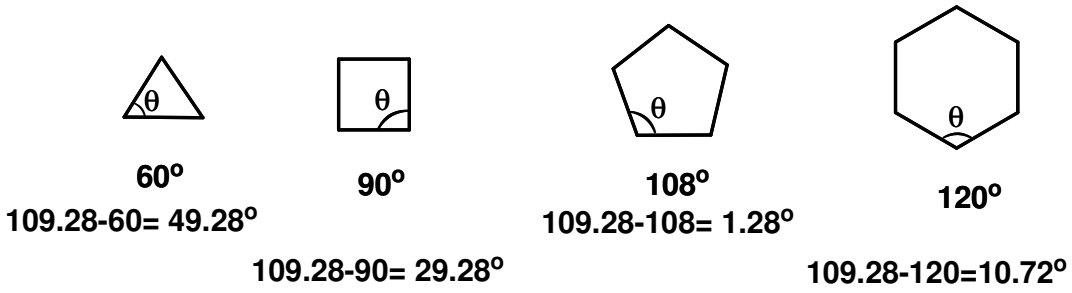


Figura 2.16

Definição: tensão de anel de um cicloalcano qualquer **X**, é a diferença de energia por CH_2, entre um ***cicloalcano de referência mais estável*** e a energia por CH_2 deste cicloalcano **X**. O cicloalcano de referência deve ser um onde a diferença entre os valores dos ângulos internos no cicloalcano e o valor de um ângulo ideal de 109,28º (para uma ligação $\sigma_{C\text{-}C}$ sp^3-sp^3 seja nulo).

Nos cicloalcanos da série, somente o ***ciclopropano*** tem que ser obrigatoriamente planar, uma vez que ***três pontos definem um plano***. O ângulo interno do ciclopropano deveria ser de 60º, um valor muito distante do ângulo ideal de um carbono sp^3 (109,5º). Na verdade, esta grande tensão angular conduz a uma modificação na geometria ligação σ-sp^3-sp^3 do ciclopropano. Em vez de a ligação ser frontal, como é de se esperar para uma ligação **σ** clássica, ela ocorre semi-lateralmente, não sendo classicamente uma ligação **σ** nem classicamente uma ligação **π**. Este afrouxamento chama-se de ***ligação torcida***, como mostrado na figura 2.17.

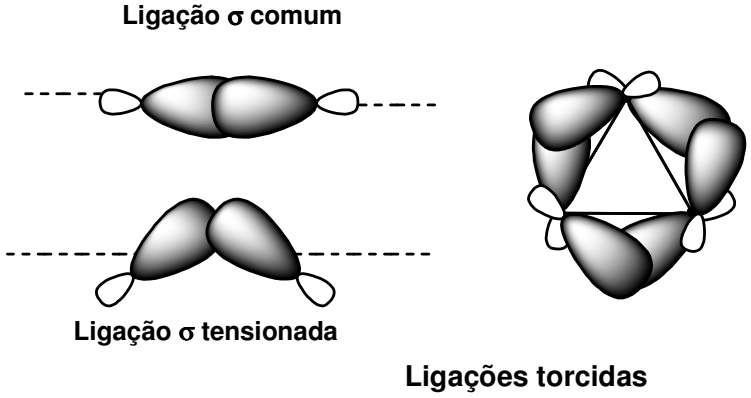


Figura 2.17

Este tipo de ligação tencionada é ***mais energética*** que a ligação clássica **σ** e mais reativa também. Por isto os ***ciclopropanos*** apresentam algumas reações típicas dos alquenos. Apresentamos na tabela 2.1 a seguir, os valores obtidos por cálculos computacionais durante a escrita deste livro, baseados na teoria dos orbitais moleculares (MO), usando a metodologia *ab initio* Hartee-Fock (HF 6-31G*). As energias são fornecidas em unidades atômicas (UA) ou Hartree, sendo 1u.a. = 627.503 Kcal/Mol.

	CH_2	Hartree/CH_2	ΔHartree/CH_2	ΔKcal.Mol^{-1}/CH_2
ciclopropano	**3**	**-39.01962173**	**+0.01504615**	**+9.44**
ciclobutano	**4**	**-39.02430031**	**+0.01036757**	**+6,51**
ciclopentano	**5**	**-39.03271604**	**+0.00195184**	**+1,22**
cicloexano	**6**	**-39.03466788**	**0**	**0**

Tabela 2.1

Em seguida apresentamos na figura 2.18 os cicloalcanos da série, com suas geometrias e energias otimizadas, são apresentados.

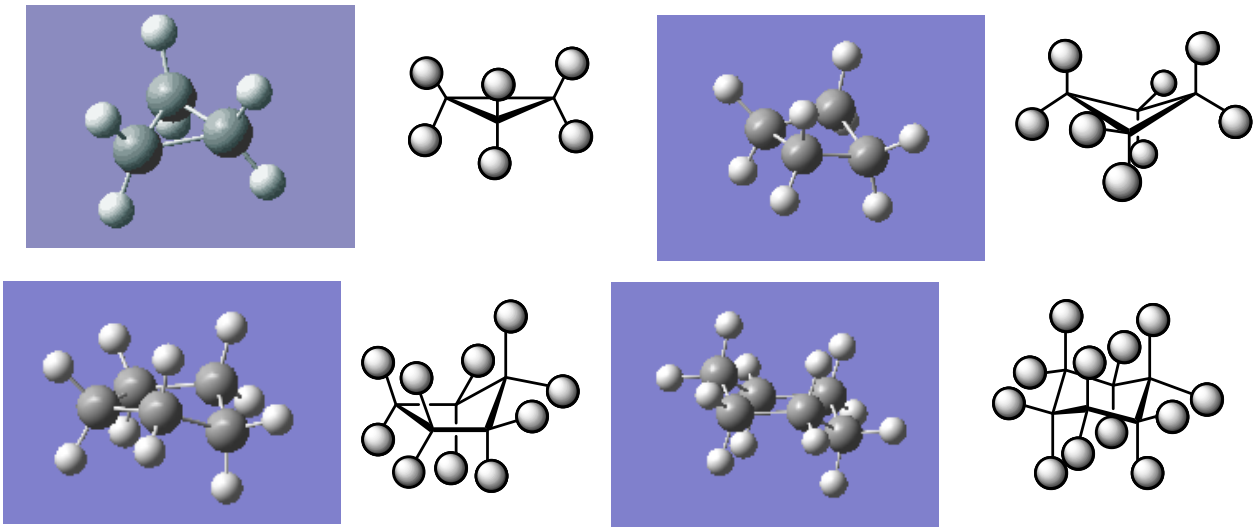


Figura 2.18

Como podemos verificar na figura anterior com os ***cicloalcanos planos,*** se o ciclopentano e o cicloexano fossem um pentágono e um hexágono regulares respectivamente, o ciclopentano deveria ser mais estável que o cicloexano. Geometricamente, o ângulo interno de um pentágono regular é de 108°, bem mais perto do ideal (109.28°) para um carbono sp^3. Por outro lado o ângulo interno de um hexágono regular é de 120°, mais distante do ideal para um carbono sp^3. Entretanto, observamos na tabela, e corroboradas nas medidas experimentais de calor de combustão, que ***o cicloexano é mais estável que o ciclopentano. Este raciocínio prova que o cicloexano não pode ser planar!*** Na verdade o cicloexano se coloca preferencialmente como uma **cadeira**, onde todas as ligações estão estreladas, mostrado na figura acima e com mais detalhes no próximo subitem.

Exercício resolvido: Pelo que aprendemos nas análises conformacionais do butano, seus derivados e suas energias relativas, notamos que o afastamento de grupos volumosos não polares (como as metilas) e de grupos polares de cargas ou dipolos semelhantes (como o cloro e bromo) estabiliza a conformação. Por outro lado, aproximação de grupos de dipolos opostos ou que possa fazer ligações do tipo hidrogênio, também estabilizam o sistema conformacional.

Em sistemas cíclicos como o ***ciclopropano*** ou em ***anéis bicíclicos*** nem sempre há possibilidade de modificações conformacionais. Assim, classifique usando apenas o seu raciocínio, as moléculas mais ou menos estáveis, em cada par de moléculas mostradas abaixo na figura 2.19. Tente formular uma explicação para a sua opção.

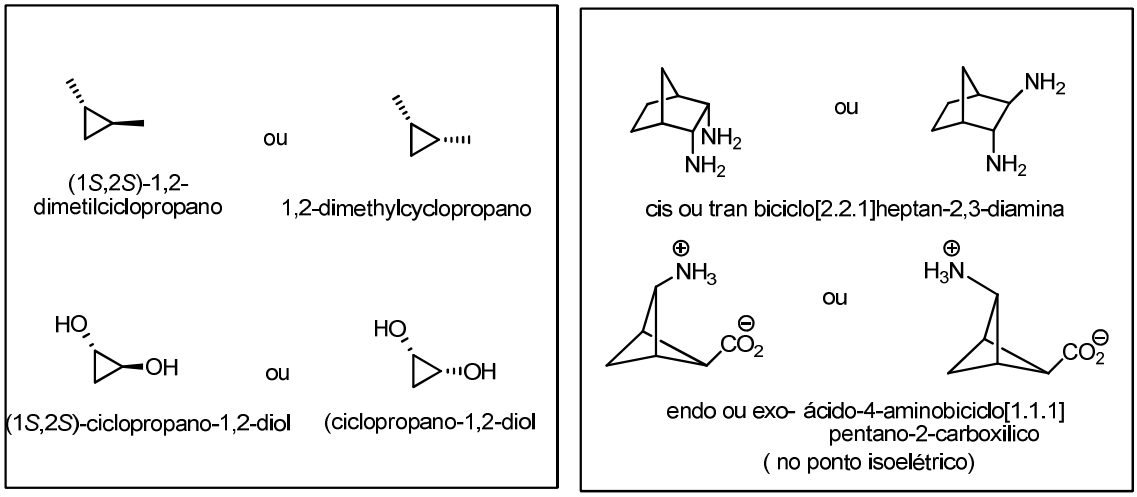


Figura 2.19

Respostas: as energias das subseqüentes moléculas foram calculadas computacionalmente, usando o método semi-empírico AM1:

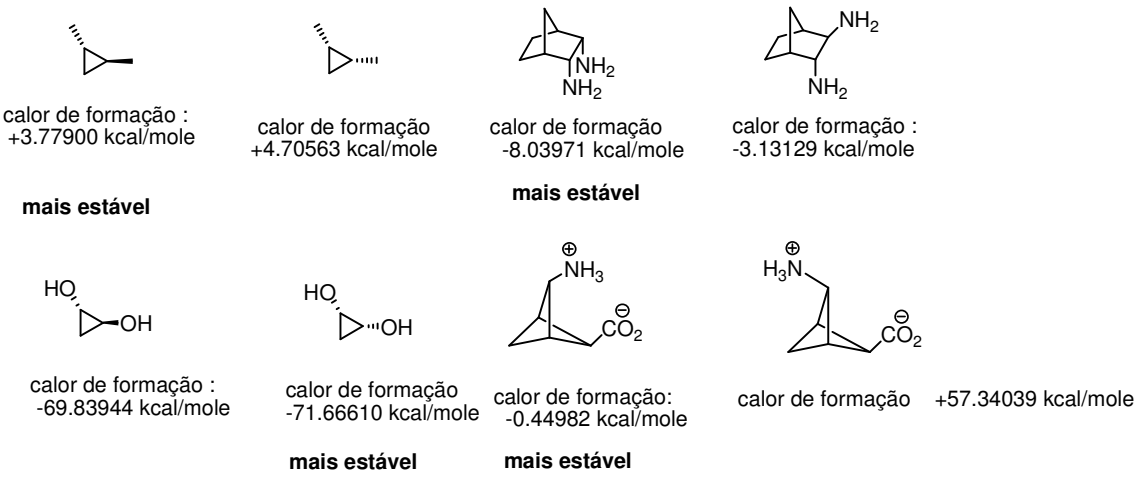
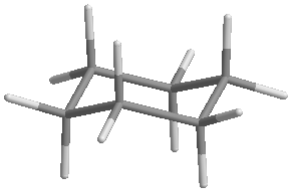


Figura 2.20

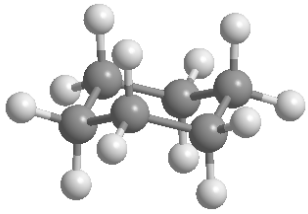
2.3-Cicloexano: A conformação cadeira, posições axial e equatorial.

Vimos no subitem anterior que os carbonos do anel cicloexano não se colocam em um mesmo plano. Na verdade, a conformação mais estável para o cicloexano se assemelha a uma cadeira e desta forma, todas as suas ligações σ C-H ***não*** ficam ***eclipsadas***, abaixando a energia do

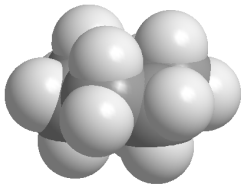
sistema. Na figura 2.21 representamos o cicloexano em várias formas obtidas do programa computacional Chem 3D e também o representamos na **Forma de Newman**.



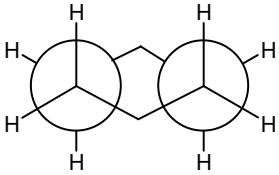
Modelo palito



Modelo de bolas



Modelo Espaço cheio

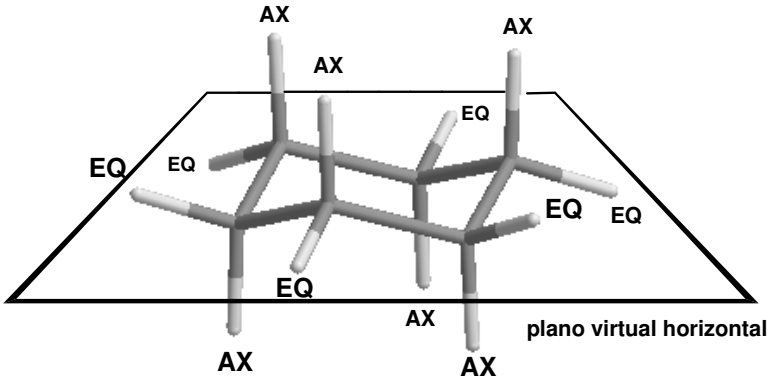


projeção de Newman

Figura 2.21

POSIÇÕES AXIAIS E EQUATORIAIS

Em cada carbono do anel cicloexano existem duas posições espaciais bem definidas para alocar os hidrogênios: as ***posições axiais***, as que se encontram ***totalmente verticais*** no desenho e as ***posições equatoriais***, as que "apontam para fora do anel". Existem seis posições axiais e seis posições equatoriais (figura 2.2). Em cada carbono, existe uma posição axial e uma outra equatorial. As posições axiais são para cima ou para baixo (verticais). Cabe destacar, que se em um carbono a posição axial encontra-se para cima, no carbono subseqüente a posição axial tem que estar para baixo. Se traçarmos um plano virtual, cortando o anel horizontalmente (veja figura 2.22), observamos que as posições equatoriais também estão inclinadas para cima e para baixo, de forma intercalada.



EQ= POSIÇÃO EQUATORIAL; AX = POSIÇÃO AXIAL.

Figura 2.22

É fundamental neste estágio do aprendizado, que o estudante se acostume com as posições axiais e equatoriais do cicloexano e que possa escrevê-lo na forma geometricamente adequada.

Exercício proposto: escreva 10 vezes as formas cadeiras, na formula de linha, sem incluir os hidrogênios. Vá escolhendo carbonos (vértices) em posições aleatórias e, neles, coloque os hidrogênio que estariam na posição equatorial e na axial. Continue assim por diante, até completar as dez cadeiras. Compare com o desenho da figura 2.22 e veja se a geometria que você escreveu está razoável. Acredite isto é fundamental!

INTERCONVERSÃO ENTRE CADEIRAS

A posição mais estável para o cicloexano é a cadeira. Entretanto, uma vez que as ligações entre os carbonos no cicloexano são de natureza simples (σ-sp^3-sp^3) elas podem sofrer rotação como no caso do etano e o butano. Esta rotação leva a formação de outras conformações intermediárias de menor importância (que veremos mais adiante) até uma outra conformação cadeira. Este tipo de rotação chama-se de **interconversão cadeira-cadeira** (figura 2.23). Esta rotação não pode ser percebida no caso do cicloexano, mas já foi provada para cicloexanos substituídos. Vamos imaginar que '"marcamos" todos os hidrogênios axiais na cadeira mostrada na figura a esquerda com bolinhas brancas. Note que, após a interconversão cadeira-cadeira, as bolinhas brancas ficam todas nas posições equatoriais (figura 2.23). Assim, ***numa interconversão cadeira-cadeira, tudo que está na posição equatorial vai para a posição axial e vice-versa.***

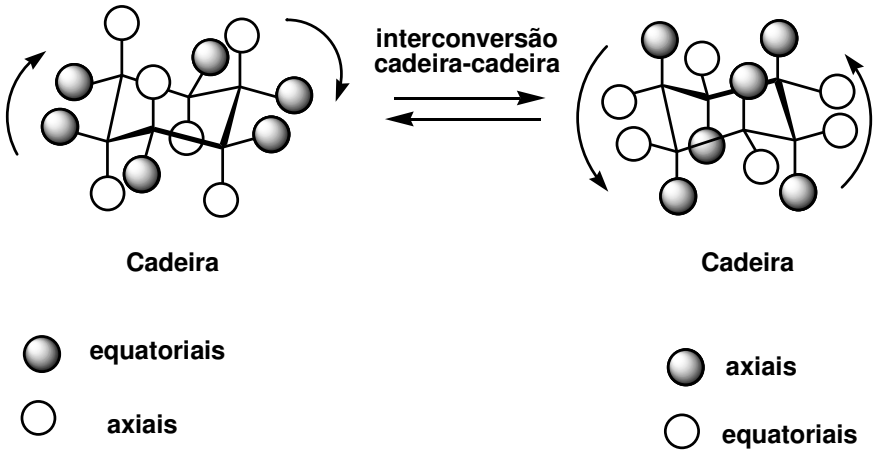


Figura 2.23

Algumas conformações de maiores energias são intermediárias na interconversão entre duas conformações cadeiras, e estão mostradas na figura 2.24, a seguir.

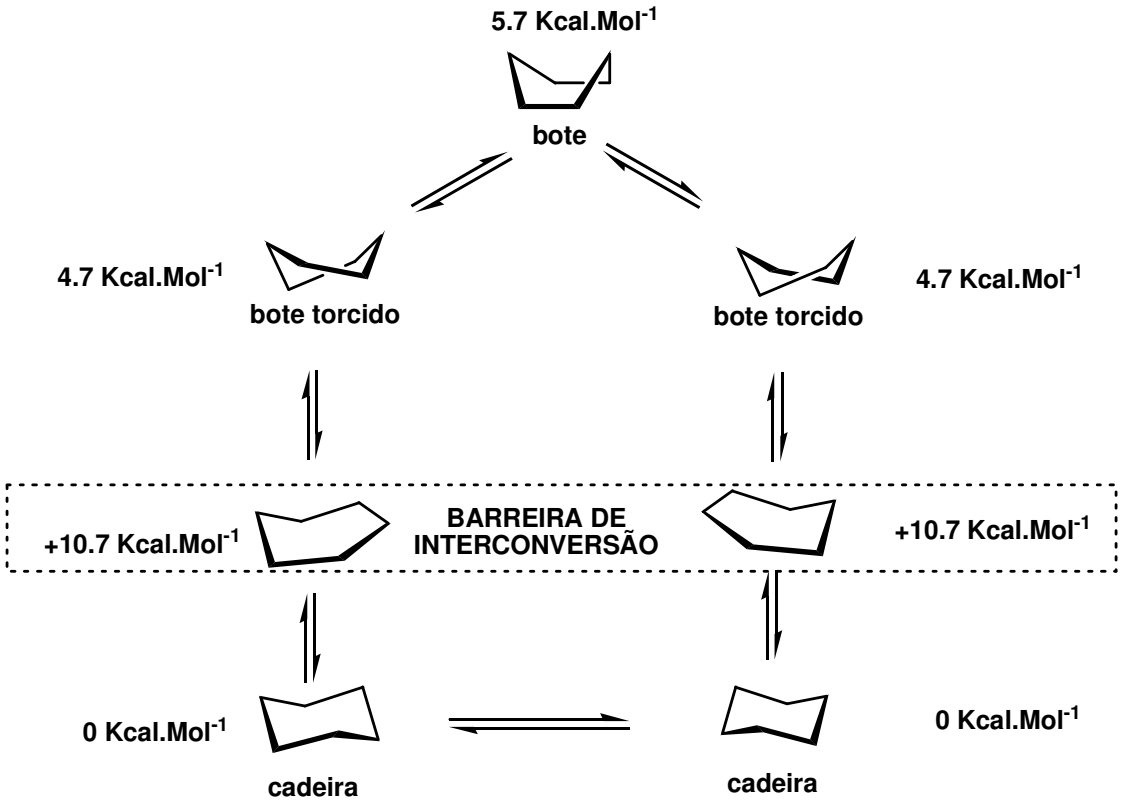


Figura 2.24

Cabe destacar neste desenho anterior, a ***barreira de interconversão*** calculada por ***Allinger***, de aproximadamente 10.7 Kcal/Mol. Esta é a energia necessária para atingir o ***máximo*** energético entre todas as conformações, que é a ***semi-cadeira***. As conformações ***bote torcido*** são ainda mais estáveis que a conformação ***bote***, uma vez que não possuem ligações eclipsadas. Na conformação bote, várias ligações estão eclipsadas, e há uma interação desfavorável repulsiva no topo do bote, chamado ***interação mastro da bandeira***. As duas conformações **bote torcido** são de mesma energia (figura 2.25).

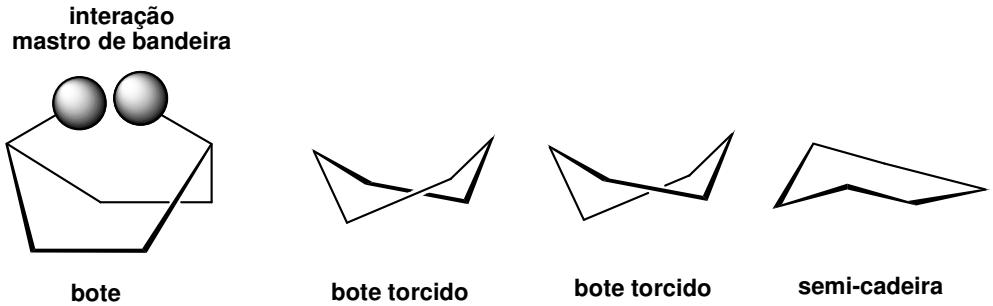


Figura 2.25

2.4-Cicloexanos monossubstituidos e dissubstituídos: equilíbrio conforma-cional entre as cadeiras

Fica evidente que no ***cicloexano***, onde todas as posições dos carbonos encontram-se ocupadas por átomos de hidrogênio, as duas conformações cadeiras (e idênticas) estão em proporções iguais no equilíbrio conformacional. Entretanto, quando um cicloexano encontra-se ***monossubstituído*** por um átomo ou grupo de átomos diferentes do hidrogênio, esta igualdade nas proporções entre as cadeiras não ocorre. Cada átomo ou grupo de átomos tem a tendência de se posicionar ***o mais confortavelmente possível***. As posições equatoriais são mais livres espacialmente, pois que nestas posições não existirem a interação **1,3-diaxial** (figura 2.26).

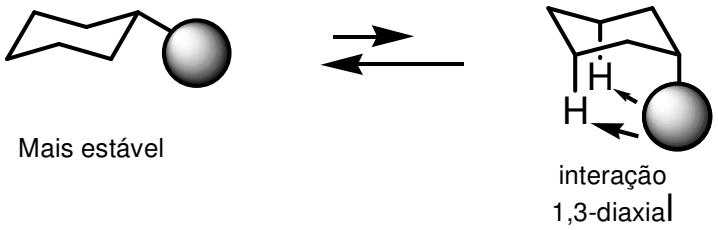


Figura 2.26

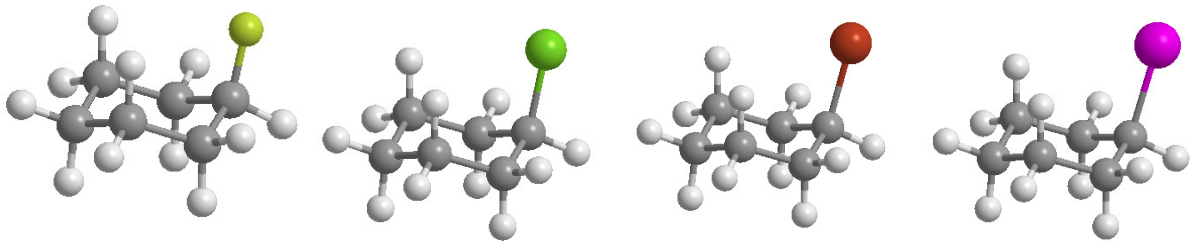
Na tabela subseqüente, apresentamos alguns grupos substituintes relacionados com suas energias de interação 1,3-diaxiais. As energias mostradas na tabela representam, em Kcal. Mol^{-1}, ***o quanto cada átomo ou grupo de átomos prejudica a conformação que os colocam na posição axial***. Assim, ***quanto maior o valor da energia, mais tendência tem o substituinte de ficar na posição equatorial.***

Vamos analisar qualitativamente esta tabela. Inicialmente veremos a série dos halogênios, tendo, como esperaríamos o flúor (menor dos halogênios) a menor energia de interação 1,3-diaxial. O átomo de cloro, mais volumoso que o átomo de flúor, apresenta uma energia de interação 1,3-diaxial duas vezes maior (entrada 1 *versus* entrada 2, tabela 2.2). Entretanto, a energia para o átomo de cloro na posição axial e igual ao do bromo (entrada 2 *versus* entrada 3, tabela 2.2), mesmo sendo este último bem maior! Este fato pode ser compreendido considerando-se o comprimento da ligação C-Cl e C-Br, bem como as suas eletronegatividades. Como a ligação C-Br é maior, o átomo de bromo interage axialmente menos com os hidrogênios 1,3. Realmente, esta análise faz sentido, pois o Iodo (entrada 4 *versus* entrada 2 e 3, tabela 2.2), que é um átomo muito maior, mas que possui uma ligação com o carbono maior, tem uma energia de interação 1,3-diaxial menor que o cloro e o bromo.

Tabela 2.2

Entrada	substituinte	Energia Axial(Kcal.Mol^{-1})
1	F	0.25
2	Cl	0.5
3	Br	0.5
4	I	0.45
5	OH	1.0
6	CH_3	1.7
7	CH_2CH_3	1.80
8	C:::CH	0.41
9	$CH(CH_3)_2$	2.1
10	$C(CH_3)_3$	6
11	C_6H_5	3.1
12	CO_2H	1.4
13	CN	0.2

Na figura 2.27 mostramos estas moléculas com os halogênios em posição axial.



Flúorcicloexano **Clorocicloexano** **Bromocicloexano** **Iodocicloexano**

Figura 2.27

Vamos analisar agora a série metila, etila, i-propila, t-butila (entradas 6, 7, 9, 10, tabela 2.2, respectivamente). Os substituintes metila e etila têm valores energias de interação 1,3-diaxial praticamente iguais (entrada 6 *versus* entrada 7, tabela 2.2). Isto indica que o **CH_3** incluso no grupo CH_2**CH_3** não interage desfavoravelmente com os hidrogênios axiais. Realmente, note na figura 2.28, que esta metila pode se colocar afastada do sítio de repulsão, não atrapalhando em nada na energia de interação 1,3-diaxial. No caso do iso-propil, existe a possibilidade de alocar a outra metila em posição afastada do sítio de inteiração 1,3-diaxial e, desta maneira, a variação de energia é modesta (entrada 9 *versus* entrada 6 e 7, tabela 2.2).

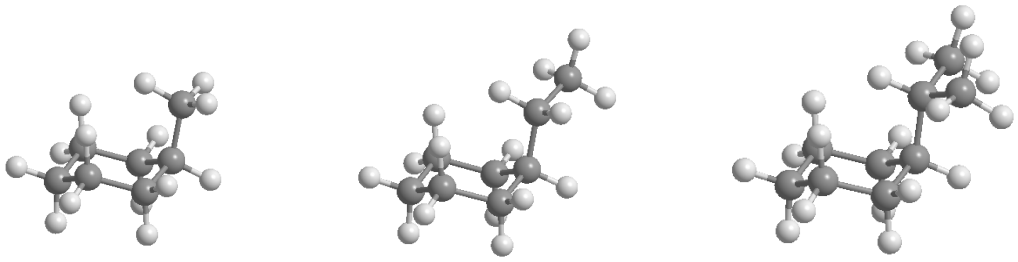


Figura 2.28

Entretanto, quando o grupo é o t-butila (entrada 10, tabela 2.2), as três metilas se encontram ligadas ao carbono axial e isto aumenta muito a energia do sistema, pois teremos obrigatoriamente uma das metilas muito próximo dos hidrogênios 1,3-diaxiais. Na verdade, ***o grupo tert-butila jamais se coloca na posição axial em um cicloexano, sendo classificado como um marcador conformacional.*** *Assim,* ***se uma t-butila estiver substituindo um cicloexano, ela obrigatoriamente estará na posição equatorial.***

Os grupos etino e nitrila (CN) têm valores de energia 1,3-diaxiais relativamente baixos (entrada 8 e 13, tabela 2.2). Devido à hibridização sp (linear) de suas estruturas, estes substituintes formam um tipo "tubo" impedindo que ocorra uma interação 1,3 diaxial forte com os hidrogênios (figura 2.29).

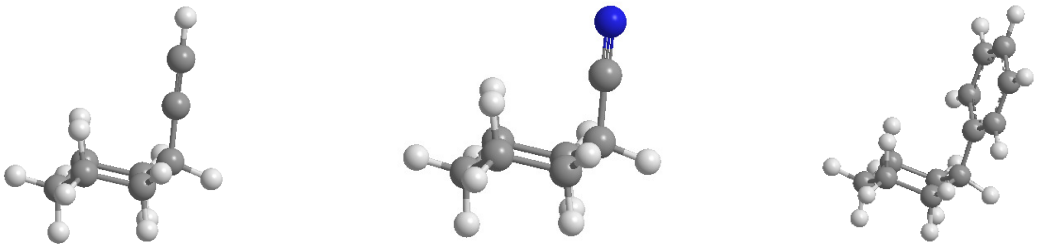


Figura 2.29

A interação dos hidrogênios com o anel aromático é significativa (E_{ax} = 3.1 Kcal. Mol^{-1}, entrada 11, tabela 2.2). Entretanto, como podemos observar no figura 2.29, existe a possibilidade de rotação deste anel, colocando-o numa posição onde exista a minimização da energia repulsiva, fazendo com que este grupamento não seja tão energético como a t-butíla (entrada 11 *versus* entrada 9, tabela 2.2).

O grupamento OH (entrada 5, tabela 2.2) tem o valor E = 1 Kcal. Mol^{-1} de energia de interação 1,3-diaxial, que é superior os halogênios e inferior que a metila. Como vimos anteriormente, o grupo funcional hidroxila é de hibridização sp^3. Como os dois pares de elétrons não ligados no oxigênio, ocupam mais espaço que a ligação O-H, é esta última ligação que fica "para dentro" do cicloexano. Uma vez que a ligação O-H é mais curta que a C-H (0.96Å e 1.09 Å respectivamente) a interação 1,3-diaxial do grupo OH e menor que a da metila (figura 2.30).

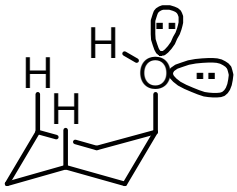


Figura 2.30

Exercício proposto: Formule uma explicação para que a energia de interação 1,3-diaxial do grupo OH seja maior que a dos halogênios.

Na tabela 2.3 a seguir mostramos uma relação entre a posição do equilíbrio entre uma conformação **A** e **B** e a diferença de energia livre de Gibbis (ΔG^o) entre estas dadas conformações, na fase gasosa e a 25°C. Note que se $\Delta G^o_{A\text{-}B}=0$ (lê-se a variação entre as energias livres de Gibbis entre as conformações A e B é = 0) as conformações encontrar-se em mesma proporção no equilíbrio conformacional. A conformação **mais estável** (aleatoriamente consideraremos A) sempre se apresenta como a conformação principal no equilíbrio.

$$A \underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}} B \qquad K = \frac{[B]}{[A]} \qquad \Delta G = -RT\ln K$$

%B	%A	$+\Delta G^o$ Kcal/Mol
0.01	99.99	5.46
0.1	99.9	4.09
0.99	99.0	2.73
9.1	90.9	1.36
17	83	0.95
20	80	0.87
25	75	0.65
33	67	0.41
50	50	0

Tabela 2.3

Exercício proposto: Faça um gráfico e %A versus $+\Delta G^o$ Kcal/Mol (pode ser com auxílio computacional) e trace a melhor curva para esta correlação. Usando este gráfico, diga a proporção aproximada entre duas conformações que apresente diferença de energia entre elas (em Kcal. Mol^{-1}) de: (a) 2.3 (b) 1.2 (c)0.2 (d) 3.8 (e) 0.5 (f) 1.4 (g)6,4. (atenção! Este seu gráfico deve ser consultado na prova!).

Exercícios resolvidos:

1- Escreva a melhor conformação para as seguintes moléculas e estime o quanto à conformação cadeira mais estável estará em abundância no equilíbrio conformacional.

a)1,1-fluormetilcicloexano
b)1,1-clorofluorcicloexano
c)1,1-fenil-tert-butilcicloexano
d)1,1-hidroximetilcicloexano
e)(cis)-1,3-dimetilcicloexano.
f)(trans)-1,3-dimetilcicloexano
g)(trans)-3-metil-cicloexan-1-ol
h)(cis)-3-metil-cicloexan-1-ol

Respostas: tendo em mãos a tabela 2.2 fornecidas neste livro, podemos estimar inicialmente a diferença entre as energias das duas conformações cadeira. A posição de equilíbrio de vários cicloexanos substituídos pode ser estimada do gráfico ou da tabela 2.3.

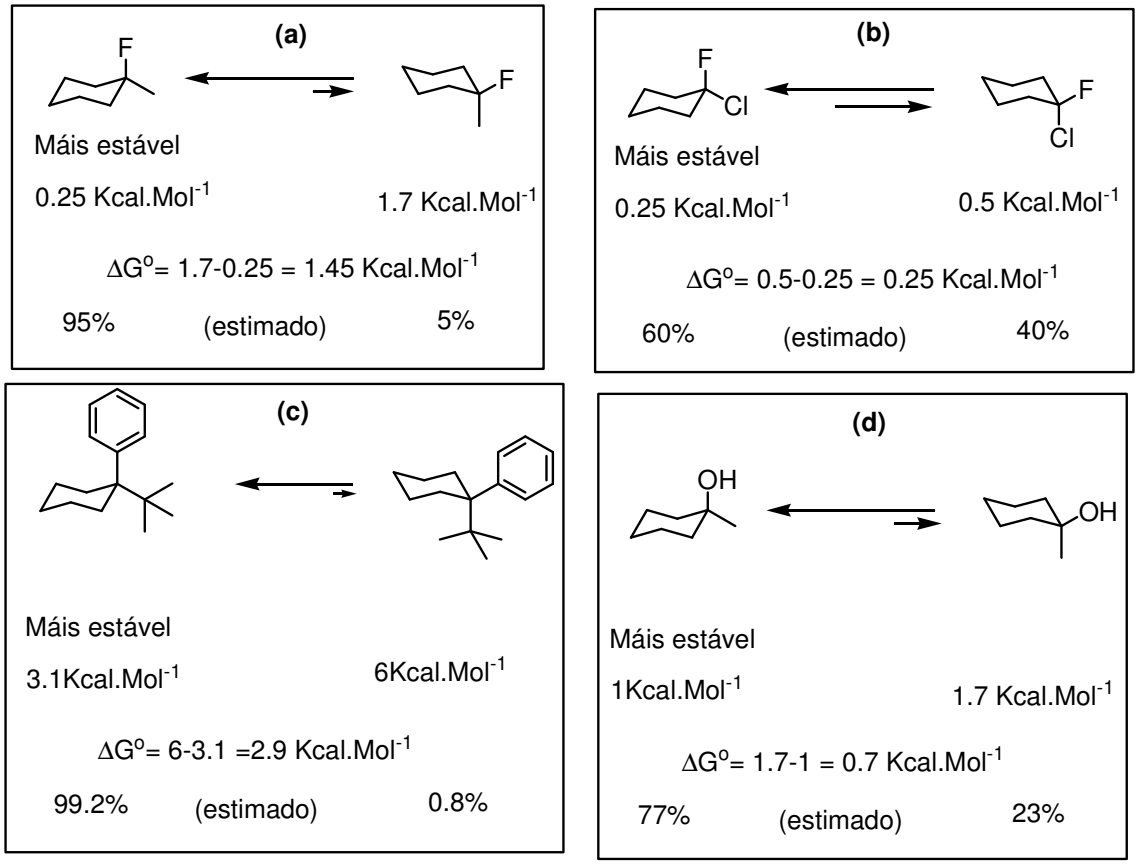


Figura 2.31

Observe nas resoluções acima que o substituinte que tem o maior valor de energia repulsiva quando se coloca na posição axial (observada na tabela 2.2), coloca-se preferencialmente na posição equatorial, para estabilizar molécula toda. Para estimarmos a diferença entre as diferenças de energias livres (ΔG) entre as duas conformações onde exista mais de um substituinte, ***somamos as energias 1,3-repulsivas características somente dos grupos que estiverem em posições axiais em cada uma das conformações. Os grupos em posição equatorial não são computados***. A diferença entre estas energias pode ser usada, consultando a tabela 2,3 ou o gráfico que foi solicitado no exercício proposto anterior.

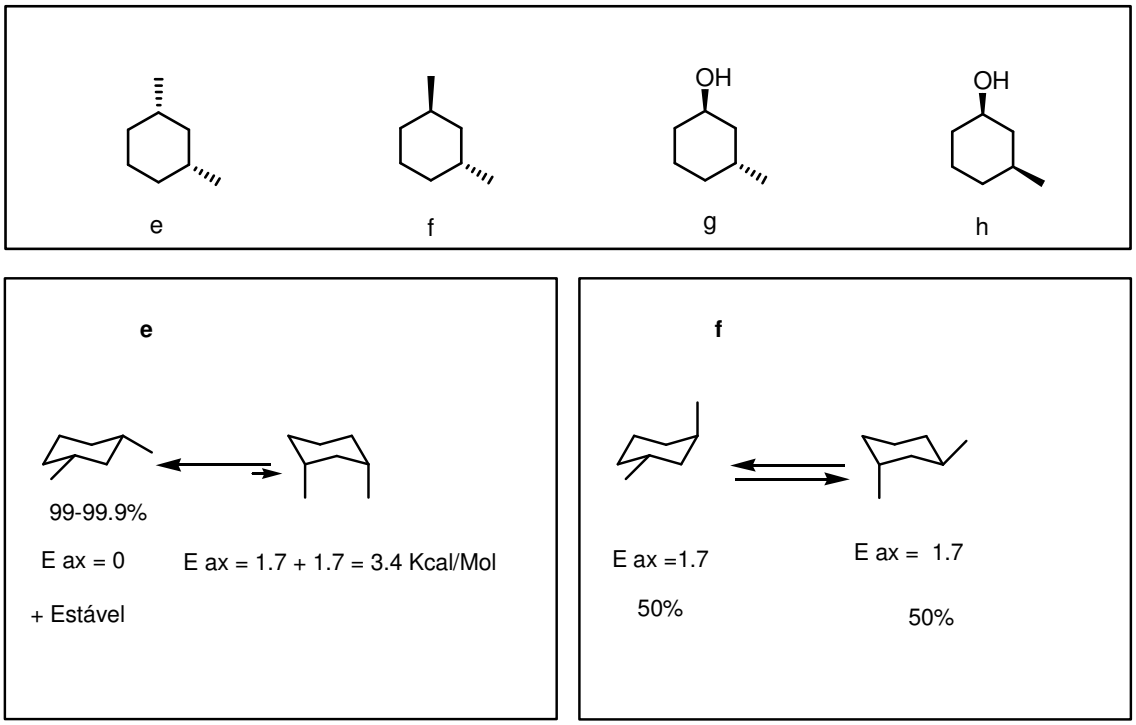


Figura 2.32

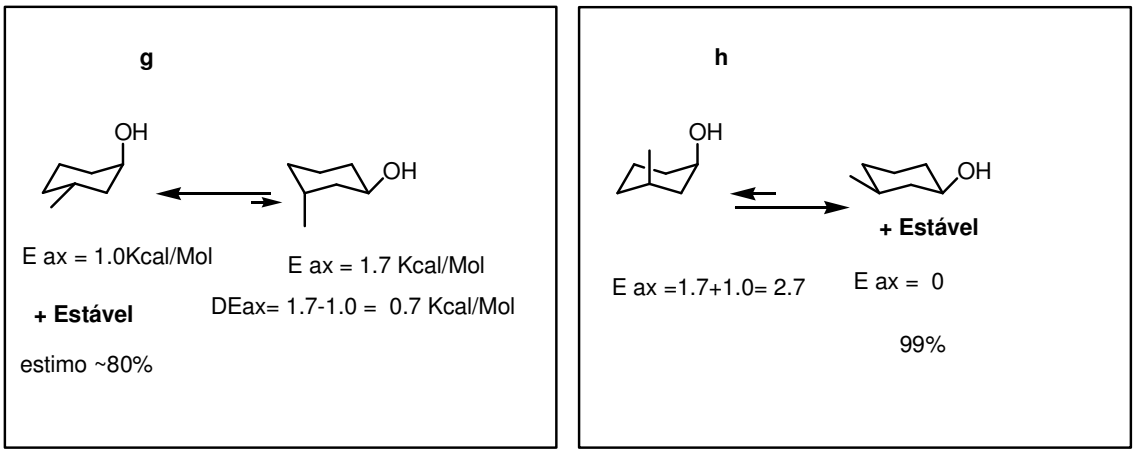
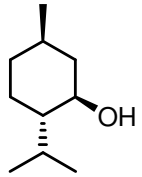


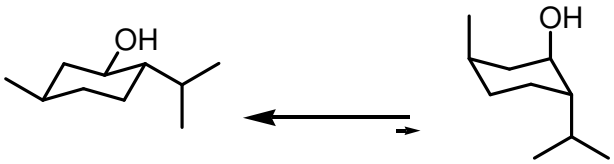
Figura 2.33

2- O L-mentol é amplamente usado na indústria alimentícia. Escreva a conformação mais estável para o L-mentol e estime seu equilíbrio conformacional.



L-mentol

Dado a molécula, desenho-a em uma conformação qualquer, por exemplo, a da esquerda. Faço a interconversão cadeira-cadeira e escrevo a outra cadeira. Em cada conformação escrita, nos somamos as energias dos substituintes que se encontram na posição axial. Por exemplo, na conformação da esquerda não á nenhum grupo em axial e o valor de energia será zero. Na conformação da direita, todos os grupos estão na posição axial e eu somo 2.1(isopropil)+1(hidroxila)+ 1.7(metila) =4.8 Kcal. Mol^{-1}. com este dado, vou à tabela que relaciona energia e %A e %B e verifico que a conformação mais estável teria >99.9% no equilíbrio conformacional.



E ax= 0

E ax = 2.1+1+1.7 = 4.8 Kcal/Mol

máis estável

>99.9 % no equilíbrio

Cicloexanos substituídos nas posições 1,3 ou 1,4 apresentam boa estimativa. Por outro lado a substituição nas posições 1,2 pode falhar devido a uma pequena (mas não desprezível) interação diequatorial.

3- escreva a conformação mais estável esperada, para o (cis)-1,3-cicloexanodiol.

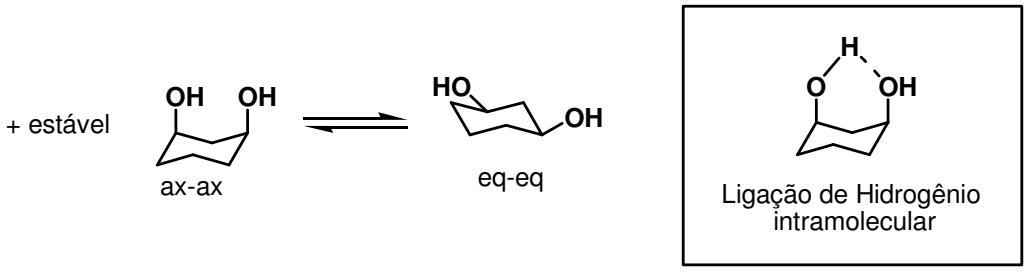
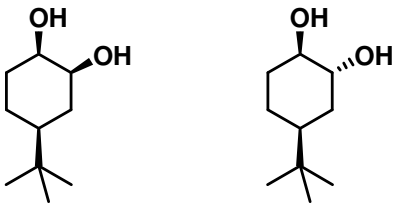


Figura 2.34

Neste caso a interação 1,3-diaxial é favorável (***estabilizante***). A conformação diaxial permite a formação de uma ligação de hidrogênio intra-molecular, o que não ocorre na conformação diequatorial.

4- Estudos espectroscópicos na região do infra-vermelho determinaram que existe uma ligação de hidrogênio intra-molecular no álcool **1**, mostrado abaixo. Por outro lado, os mesmos estudos não foram capazes de observar este tipo de ligação de hidrogênio no álcool estereoisomérico **2**. Explique estas observações, baseados nos conhecimentos de análise conformacional.



1 **2**

Resolução:

Uma vez que o grupo **terc-butila** é muito volumoso, ele nunca se coloca na posição axial, sendo assim um marcador conformacional. Podemos observar na figura abaixo que no álcool **1**, a conformação existente (terc-butila em equatorial) é ***sinclinal***, permitindo a formação de uma ligação de hidrogênio entre as hidroxilas. Por outro lado, no álcool **2**, a conformação existente (terc-butila em equatorial) coloca as hidroxilas em posição ***antiperiplanar***, não permitindo a formação da ligação de hidrogênio intra-molecular entre as hidroxilas.

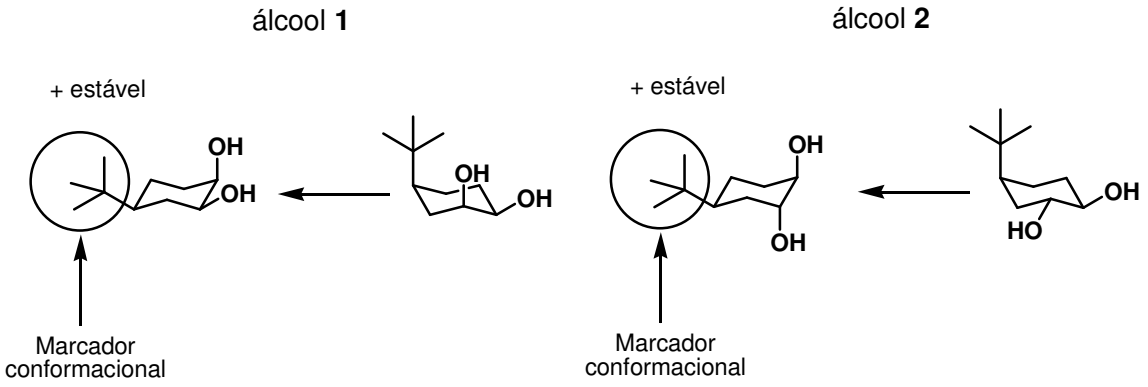


Figura 2.35

Capítulo 3: Estereoquímica das Substâncias Orgânicas

Durante os dois primeiros capítulos deste livro, ficou evidente a importância de desenvolvermos a visão tridimensional de todas as substâncias orgânicas. No primeiro capítulo, a geometria foi relacionada com o tipo de hibridização atômica e no segundo capítulo, aprofundamos os conceitos de conformação e equilíbrio conformacional de substâncias simples. Como o conhecimento é sempre acumulativo, agora é hora de introduzirmos um dos temas mais importantes em um curso de química orgânica moderna: a ***estereoquímica*** das substâncias orgânicas. Antes de qualquer coisa vamos relembrar alguns conceitos de ***isomerismo***.

3.1-Isômeros constitucionais e estereoisômeros: classificação dos estereoisômeros.

Isômeros são duas substâncias diferentes com mesma fórmula molecular. Existem dois tipos de isomeria a **constitucional** e a **estereoisomeria**. Classificamos ***isomeria constitucional*** aquela onde os isômeros têm ***diferentes conectividades*** entre os átomos (figura 3.1 e figura 3.2).

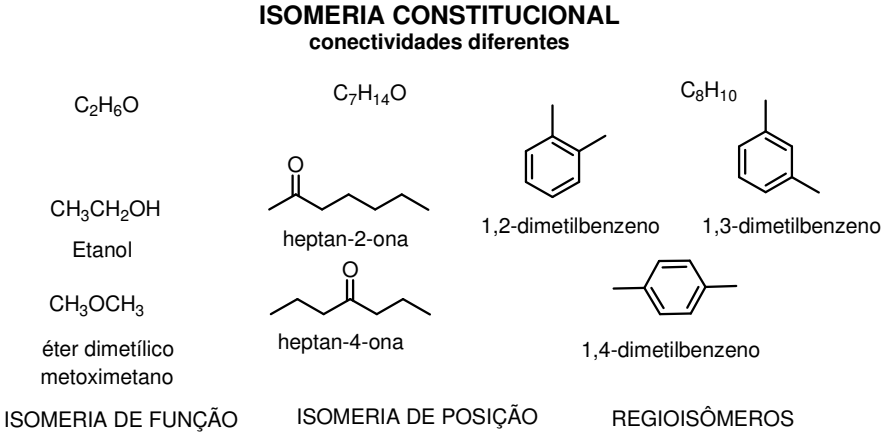


Figura 3.1

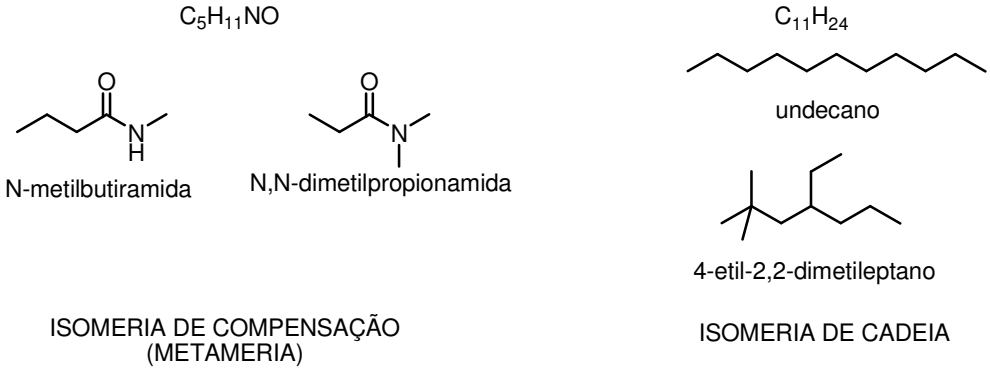


Figura 3.2

Se as conectividades forem iguais entre dois isômeros, estes serão denominados **estereoisômeros**. Nos estereoisômeros as conectividades são as mesmas, mas o posicionamento tridimensional entre os átomos são diferentes. Os isômeros do tipo estereoisômeros são classificados como **enantiômeros** ou **diastereoisômeros**. Classificamos dois estereoisômeros como enantiômeros entre si, se estas duas substâncias forem ***uma a***

imagem no espelho da outra e estas duas substâncias não forem superponíveis (figura 3.3, parte à esquerda da figura).

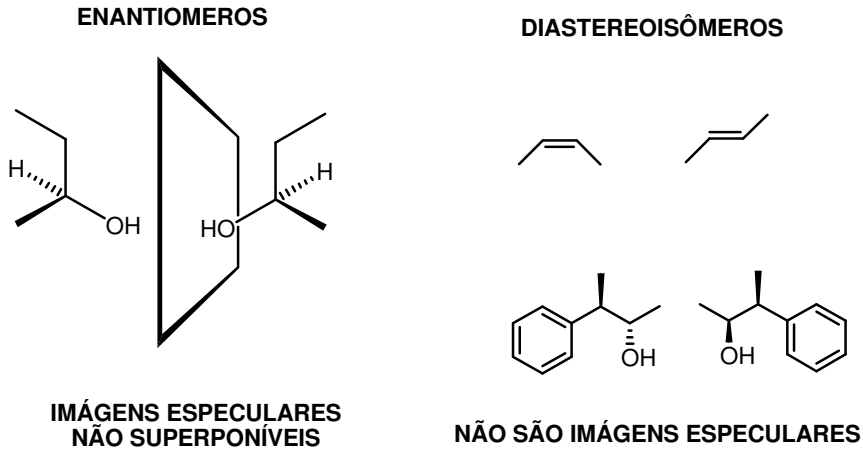


Figura 3.3 diferentes tipos de estereoisômeros.

Caso os estereoisômeros não sejam imagens especulares um do outro, estes são classificados como **diastereoisômeros** (figura 3.3, parte à direita da figura). Na figura 3.4 mostramos um resumo do discorrido neste tema.

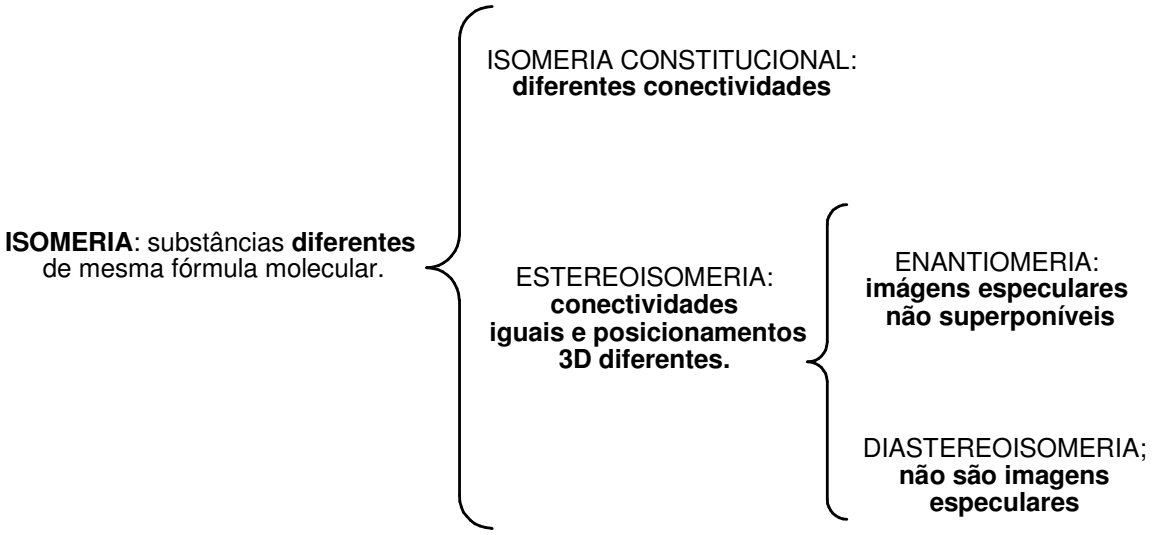


Figura 3.4

Mais cuidado! **Nem todas as moléculas que forem imagens especulares uma da outra serão enantiômeros.** Por exemplo, o diclorometano, que é um solvente orgânico muito usado nos laboratórios e na indústria, está mostrado tridimensionalmente na figura 3.5, em frente a um espelho imaginário.

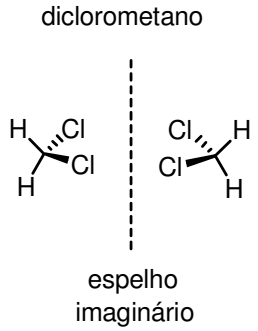


Figura 3.5

Poderíamos achar que as duas **formas especulares** (imagens no espelho) fossem diferentes. Entretanto, veja que se uma rotação de 180º é efetuada em uma das estruturas do diclorometano (figura 3.6), confirmamos que só há uma forma de diclorometano, pois as ***imagens especulares são iguais*** e logicamente superponíveis. Neste capítulo (e durante todo o curso) temos que tentar desenvolver a visão tridimensional.

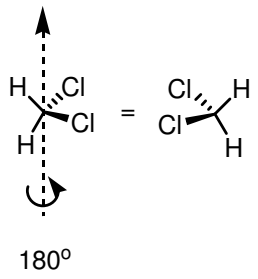


Figura 3.6

Vejamos a relação do (*Z*)-2-buteno e do (*E*)-2-buteno (figura 3.7). Inicialmente notamos que temos um caso de duas substâncias diferentes com a mesma formula molecular, classificando-se como **isômeros**. Perceba que as conectividades são rigorosamente as mesmas, só havendo variação do posicionamento das metilas no espaço, estando o isômero *Z* com as duas metilas para o mesmo lado, e o isômero *E* com as metilas para lados opostos. Então estes são **estereoisômeros**. Como claramente podemos observar que estas duas substâncias não são imagens no espelho uma da outra, sendo estes um tipo de **diastereoisômeros**.

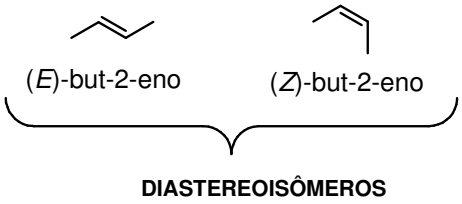


Figura 3.7

A nomenclatura *E* versus *Z* foi criada mais recentemente, para substituir a antiga nomenclatura *cis* e *trans* dos alcenos. Entretanto, para alcenos que forem somente **hidrocarbonetos**

(somente C e H na molécula) a nomenclatura *cis* e *trans* ainda pode ser usada, onde *cis* equivale a ***Z*** (grupos prioritários do mesmo lado) e a *trans* equivale a *E* (grupos prioritários de lados opostos). Atenção, pois quando outros átomos diferentes de C e H estiverem presentes na molécula de um alceno, temos que obrigatoriamente usar a nomenclatura *Z* ou *E*. Veremos mais adiante como dar nomenclatura *E* e *Z* para alcenos mais complexos.

3.2- Noção de quiralidade.

Quiralidade não é uma definição exclusiva da química e sim uma propriedade geométrica da natureza. ***Um objeto quiral não possui simetria planar***. Um objeto quiral não pode ser virtualmente seccionado de duas partes iguais. A sua imagem em um espelho não é jamais sobreposta com ela mesma.

A simetria encontra-se espalhada na maioria das formas geométricas e vêm sendo usada como princípio estético na arquitetura, pinturas modernistas entre outros vários temas. Por exemplo, o Cristo Redentor, no Rio de Janeiro é simétrico (possuem plano virtual que o divide duas partes iguais). Algumas formas não possuem esta simetria e por isto são classificados como quirais: uma mão, um pé, um sapato são objetos quirais. Vamos definir então que um ***plano de simetria divide virtualmente um objeto em dois lados idênticos***. Veja que podemos localizar planos de simetria nos orbitais mostrados na figura 3.8, a seguir.

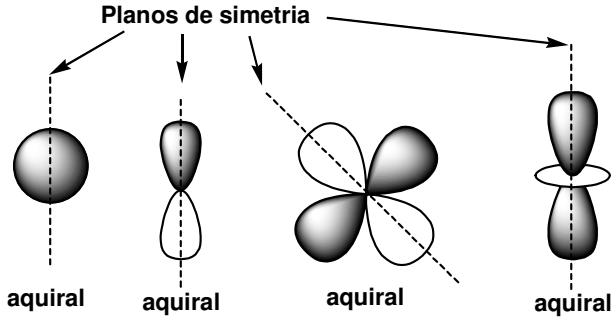


Figura 3.8

Vamos então, fazer algumas definições preliminares:

1- ***Carbono assimétrico***: é todo carbono **sp^3** substituído por quatro átomos (ou grupo de átomos) diferentes (figura 3.9).
2- Toda a **substância** que contiver **um *carbono assimétrico*** será ***quiral*** e, neste caso, jamais encontraremos um plano virtual que divida esta molécula em duas partes iguais. A sua imagem especular será denominada ***enantiômero***.
3- O número **máximo** de estereoisômeros de uma molécula que contiver **N** carbonos assimétricos será igual a 2^N. Quando tivermos somente 1 carbono assimétrico (**N** =1), podemos "jurar" que temos **dois enantiômeros**.

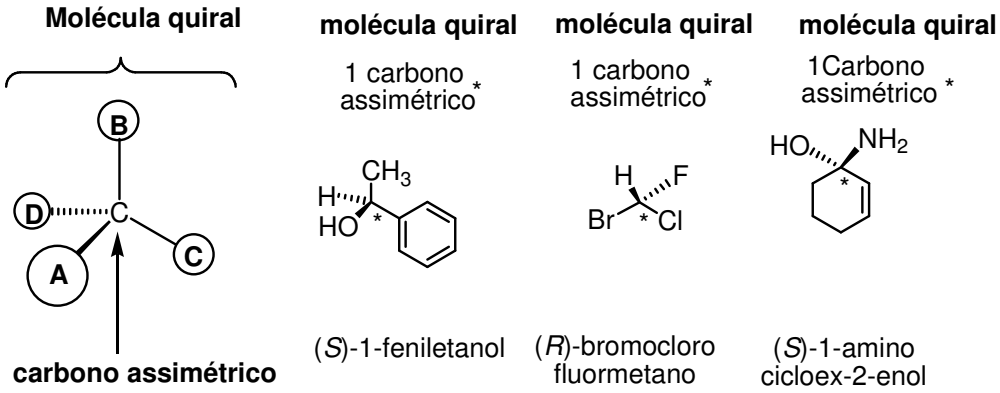


Figura 3.9

Exercício Resolvido: 1-Classifique cada uma das moléculas mostradas na figura 3.10 como quirais ou aquirais.

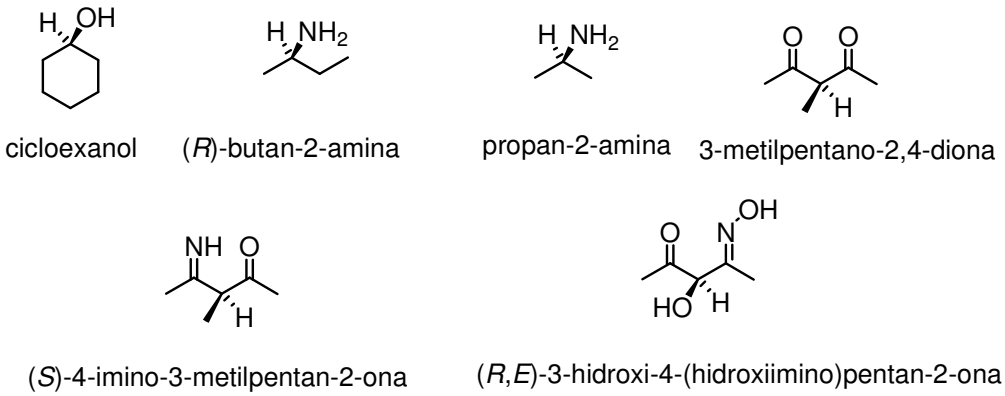


Figura 3.10

Resolução: as moléculas que iniciam suas nomenclaturas com (R) ou (S) são quirais.

2- mostramos na figura 3.11 e 3.12 , as estruturas de vários fármacos. Assinale em cada uma o carbono assimétrico.

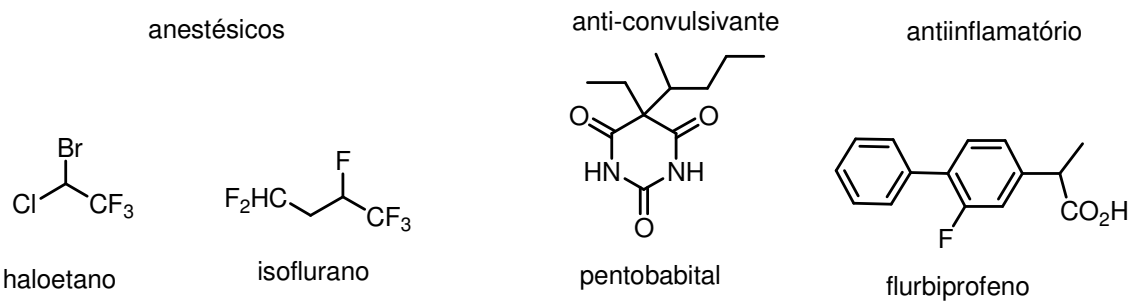
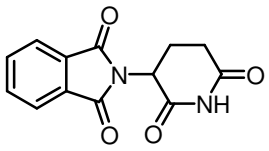


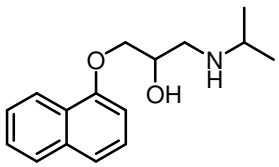
Figura 3.11

tratamento da Lepra



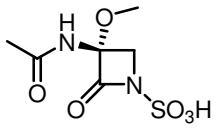
talidomida

anti-hipertensivo



propranolol

antibiótico



monobactama

Figura 3.12

Resolução: os carbonos marcados com um asterisco são carbonos assimétricos e as moléculas são quirais (Figura 3.13).

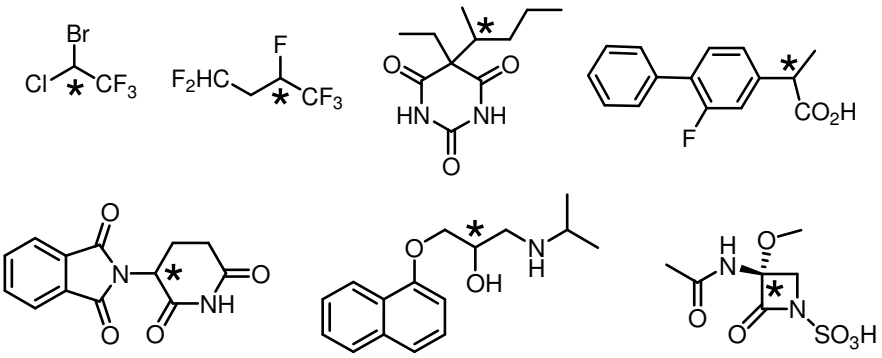


Figura 3.13

3.3-Regra C.I.P. para nomenclatura de enantiômeros (R, S).

Em 1956, três pesquisadores **C**ahn-**I**ngolg-**P**relog (CIP) propuseram uma forma de denominação dos estereoisômeros, * que vem sendo obedecida até hoje.
Destaca-se antecipadamente que esta foi apenas uma ***convenção de nomenclatura***, não se relacionando de maneira alguma a propriedades físicas de interação Luz-Matéria, expressada pelo poder rotatório ótico, que discutiremos no tópico 3.4.

Vamos logo exemplificar esta nomenclatura, denominando a molécula bromo-cloro-fluor-metano (figura 3.14) observamos que ela tem um só carbono assimétrico e, assim sendo, ela é obrigatoriamente quiral. Devemos que obedecer a regra **CIP** proposta em 1956 que assim se resume:

1-numere os substituintes de acordo prioritariamente as seus **números atômicos** (neste caso Br>Cl>F>H, consulte a tabela periódica, figura 3.14).

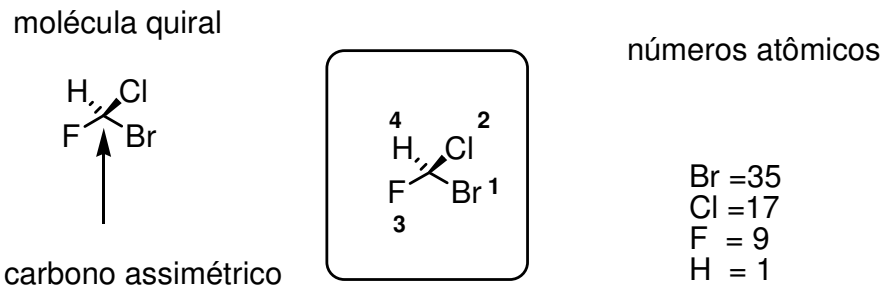


Figura 3.14

2- coloque-se como observador desta molécula na forma que o ***grupo de última prioridade*** (prioridade 4) fique o mais longe possível da sua observação (para o fundo do quadro ou do papel). Observando-se assim, não conseguimos "ver" o hidrogênio (grupo de prioridade 4) e vemos somente o Br, o Cl e o F , como na figura 3.15 a direita.

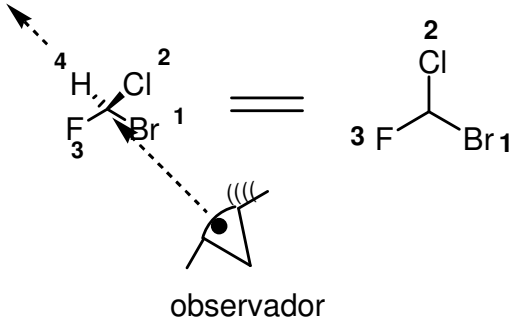


Figura 3.15

3-Agora trace uma linha imaginária circular, que caminhe no sentido dos grupos 1→2→3→1(esqueça neste momento o 4). Se o sentido desta rotação circular fosse o **sentido horário** a denominação do enantiômero seria ***R***. No nosso exemplo específico, como o sentido 1→2→3→1 é ***anti-horário***, a denominação do nosso estereoisômero é ***S***.

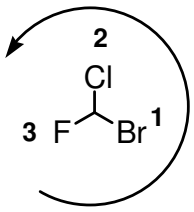


Figura 3.16

Vamos ver qual é a denominação do enantiômero desta molécula. Acompanhe atentamente na figura 3.17. Nos primeiros passos, detectamos facilmente a molécula quiral e o carbono assimétrico, e numeramos os grupos de prioridades facilmente pelos números atômicos.

Depois ***enfrentamos um problema.*** O grupo de prioridade 4, que deveria estar para o fundo do papel e longe dos nossos olhos, está para frente! E agora? Bom, podemos usar várias "saídas", mas iremos apresentando cada uma delas, nos seus momentos oportunos. A que vou mostrar agora é a rotação da molécula em 180º, no eixo mostrado abaixo. Note que girando em 180º, colocamos a molécula numa posição onde o grupo hidrogênio (de prioridade 4) fica para trás do quadro, como queríamos. Cabe destacar que girando uma molécula no espaço não estamos alterando-a, pois ela já faz isto todo o tempo, no ***movimento Browniano***.

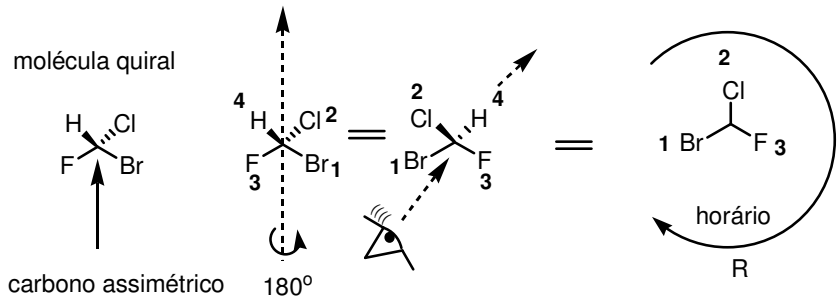


Figura 3.17

E nos casos em que os grupos ligados ao carbono assimétrico tenham o mesmo número atômico? Poder-se desempatar pelo **número de massas**, caso existam isótopos (casos muito raros), como mostrado na figura 3.18.

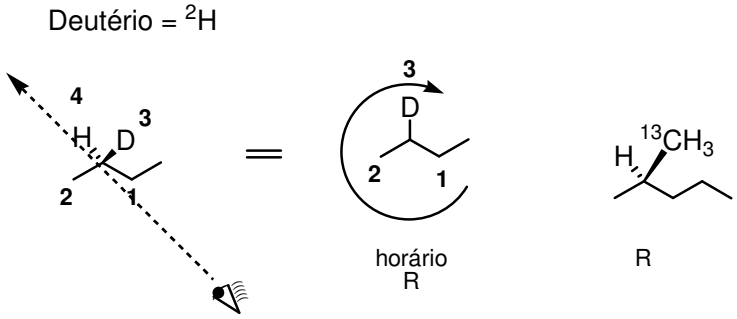


Figura 3.18

E nos casos em que os grupos ligados ao carbono assimétrico tenham o mesmo número atômico e número de massas? Nestes casos (que são a grande maioria) observamos os átomos ***imediatamente*** ligados aos átomos que empataram em prioridade, e tentamos encontrar um desempate neste ***exato*** momento. Havendo o desempate, paramos neste ponto e damos à nomenclatura R ou S. Caso ainda persistam empates, observamos os átomos ***imediatamente*** ligados aos átomos que empataram e assim sucessivamente, até que tenhamos um desempate em algum momento. Vejamos alguns exemplos. No caso do butan-2-ol (ou 2-butanol), mostrado na figura 3.19, o oxigênio da hidroxila tem a prioridade 1 e o hidrogênio a 4. Observamos que houve um empate entre os de prioridade 2 e 3, pois ambos

são carbonos. Neste caso observamos que o carbono da direita está ligado a 2 hidrogênios e 1 carbono. Este tem prioridade ao carbono da esquerda, que está ligado a 3 hidrogênios.

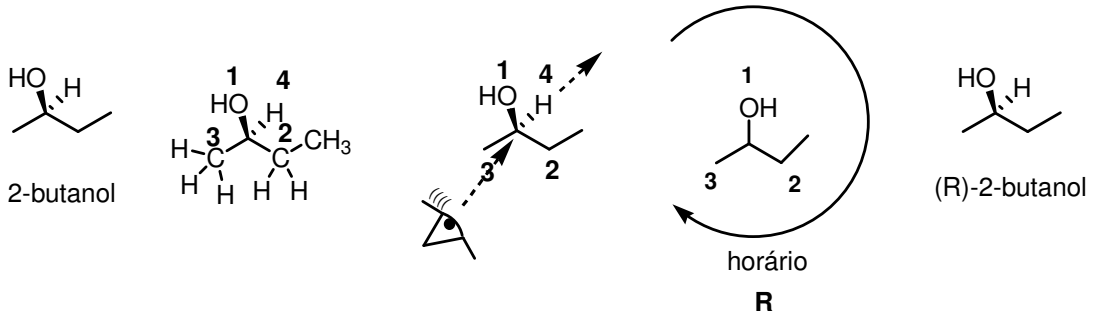


Figura 3.19

Neste próximo exemplo há a comparação do **grupo etila** (CH_2CH_3) com o **grupo vinila** ($CH{=}CH_2$). Consideramos que uma ligação dupla seja um carbono ligado a dois carbonos (veja na figura 3.20). ***Atenção: esta consideração é meramente virtual, fazendo parte da regra CIP para podermos desempatar os grupos.***

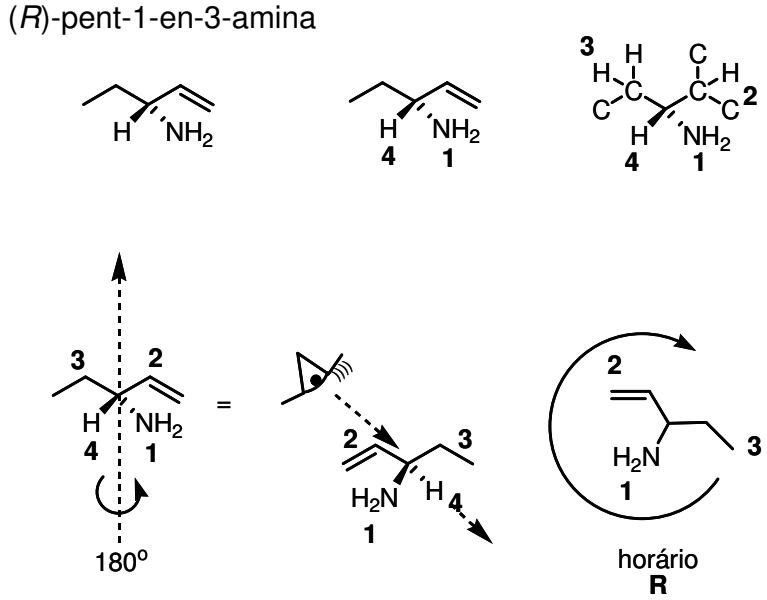


Figura 3.20

Mostramos na figura 3.21 uma série de grupos considerados prioritários na **CIP**.

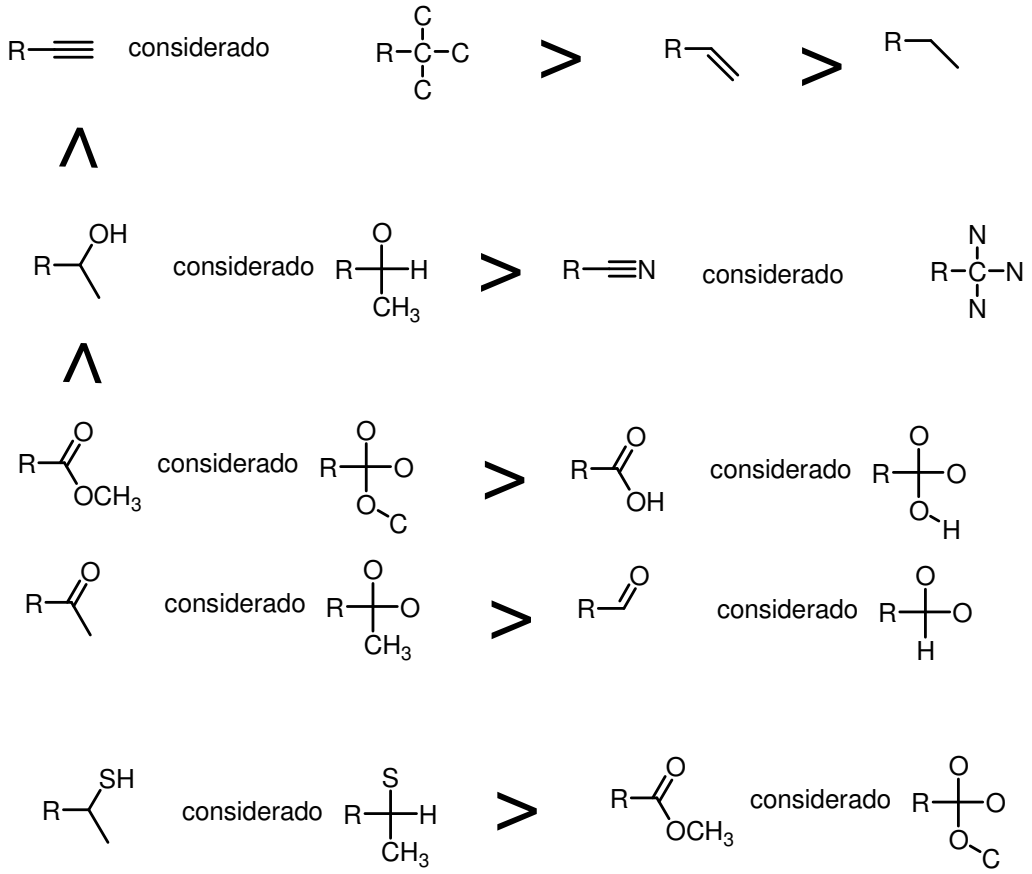


Figura 3.21

Exercícios resolvidos: Assinale a estereoquímica absoluta **R** ou **S** em cada carbono assimétrico nas moléculas mostradas na figura 3.22.

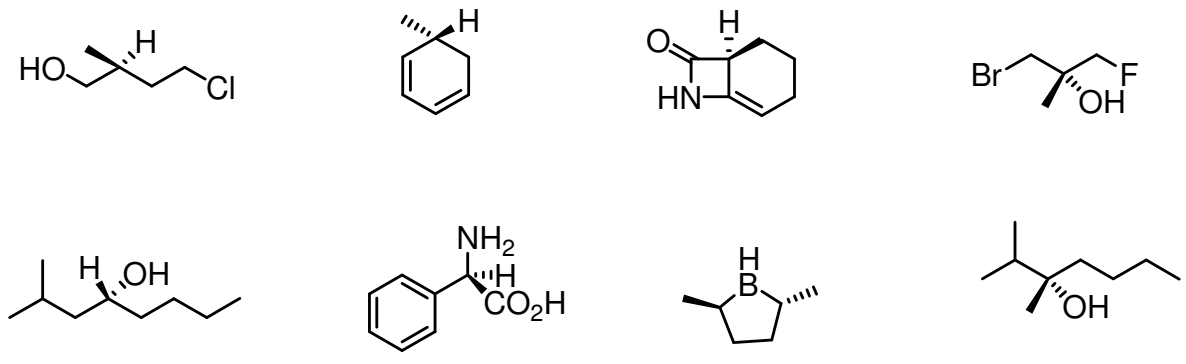


Figura 3.22

Resolução:

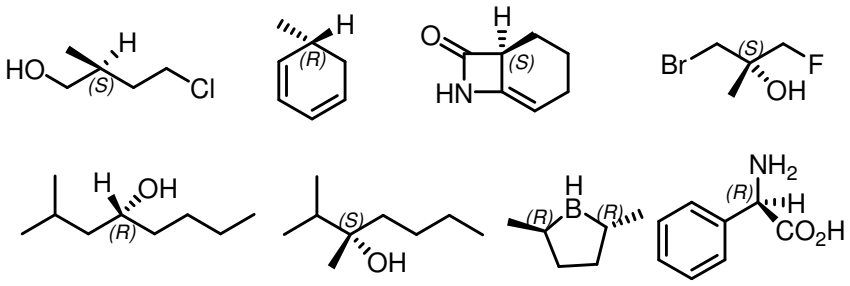
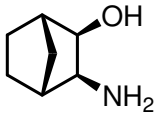


Figura 3.23

Exercício resolvido: Assinale a estereoquímica absoluta **R** ou **S** em cada carbono assimétrico na molécula a seguir. Desenvolva passo a passo a metodologia usada na determinação.



(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

A habilidade de "enxergar" 3D (tridimensionalmente) em um plano (papel ou quadro), não é igual em todas as pessoas. Mesmo nas pessoas com boa visão tridimensional, há a necessidade de um tempo de treinamento, normalmente não existente durante um corrido curso de fundamentos para a química orgânica. Desta forma, algumas técnicas fáceis foram desenvolvidas para ajudar os iniciantes em estereoquímica. Veremos a seguir uma técnica que evita a necessidade da rotação tridimensional sobre um eixo virtual de 180°.

TECNICA DE DUAS TROCAS

Em um carbono assimétrico, se rompermos virtualmente duas ligações e formarmos em posições trocadas (por exemplo, 3 com 4 na figura 3.24) teremos o carbono com a estereoquímica trocada. Veja que fizemos estrategicamente esta primeira troca objetivando colocar o hidrogênio (grupo de prioridade 4) para o fundo do papel (como a regra CIP exige). Se agora fizermos a segunda troca com os dois outros que não foram trocados, encontraremos obrigatoriamente a ***mesma molécula inicial*** vista de ângulo diferente. Estas duas trocas podem ser chamadas de **operação identidade**. Podemos agora denominá-la facilmente como R ou S.

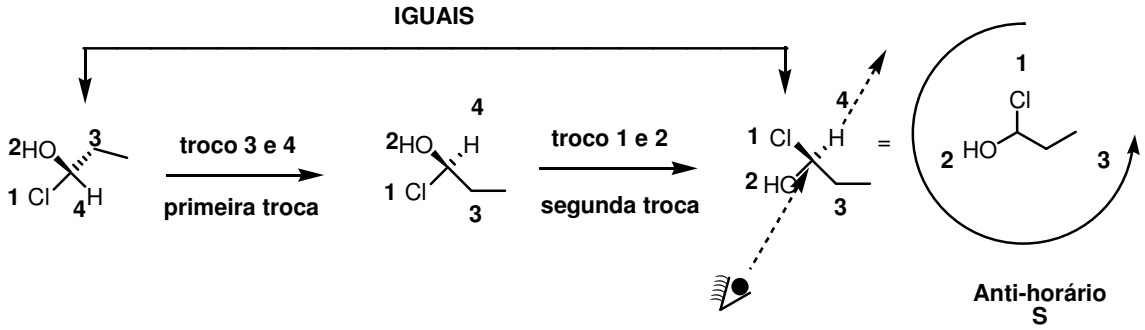


Figura 3.24

Exercícios Resolvidos: Classifique cada par de substâncias abaixo como enantiômeros ou um par de moléculas iguais. De a nomenclatura completa de todas estas moléculas na figura 3.25.

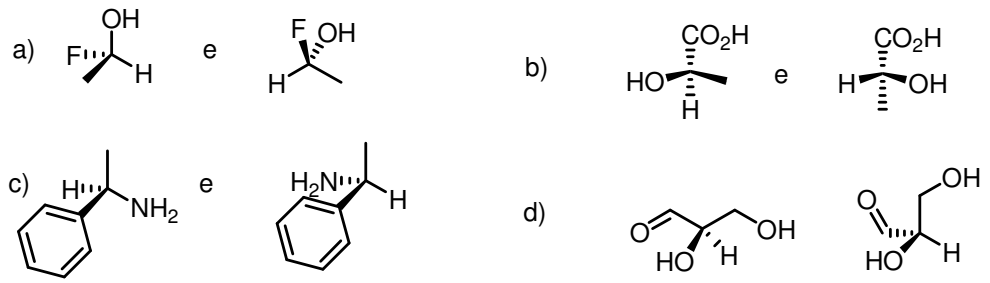


Figura 3.25

Resolução:

a) (*R*)-1-fluoroetanol e (*R*)-1-fluoroetanol **iguais**

b) ácido (*R*)-2-hidroxipropanóico e ácido (*R*)-2-hidroxipropanóico **iguais**

c) (*R*)-1-feniletanamina e (*S*)-1-feniletanamina **enantiômeros**

d) (*R*)-2,3-diidroxipropanal e (*R*)-2,3-diidroxipropanal **iguais**

Exercício proposto: Desenhe cada uma das substancias abaixo em fórmula de linha.

(a) (R)-3-bromo-3-metilexano.
(b) (3R,5S)-3,5-dimetileptano
(c) (2R, 3S)-2-bromo-3-metilpentano
(d) (S)-1,1,2-trimetilciclopropano
(e) (1S, 2S)-1-cloro-1-trifluormetil-2-metilciclobutano.

3.4- Propriedade dos enantiômeros: atividade biológica e atividade ótica.

No final da década 50 e início da 60 do século passado, houve uma grande tragédia mundial, oriunda da comercialização do fármaco ***talidomida®*** (figura 3.26) na forma ***racêmica*** (50%R+ 50% S, forma racêmica é uma mistura equimolecular de dois enantiômeros). Este fármaco era usado para minimizar enjôo em mulheres grávidas até os três primeiros meses e foi inicialmente usado na Alemanha e depois no mundo todo.

Na época, não se conhecia muito sobre uma ***propriedade importantíssima dos enantiômeros, que é de apresentar atividades biológicas diferentes***. Infelizmente, apenas um dos enantiômeros era o causador da diminuição dos enjôos e o outro enantiômero uma poderosa substância teratogênica, capaz de causar mutações nas formações dos membros de embriões de até três meses de idade, justamente a fase que as mulheres grávidas têm mais enjôo.

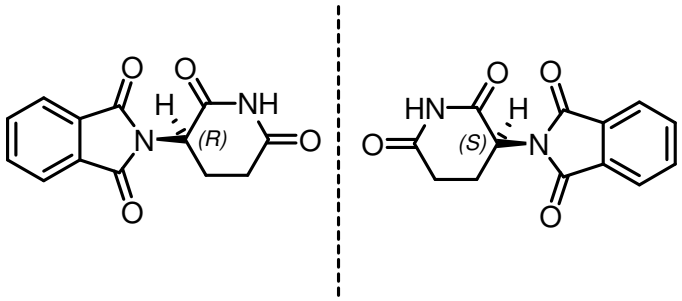
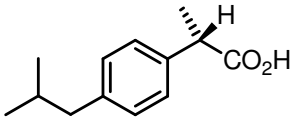


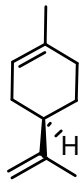
Figura 3.26

Com o nascimento simultâneo de milhares de crianças mal formadas (sem braços, pernas entre outras terríveis conseqüências) o medicamento foi retirado do mercado e, a partir desta data, o órgão de vigilância americano F.D.A. (***F****ood and* ***D****rugs* ***A****dministration*) só permite que qualquer fármaco quiral seja comercializado após minuciosas análises nos enantiômeros separadamente. Hoje em dia (cito final do ano de 2006), mais de duas dezenas de empresas químicas são especialistas na preparação de fármacos enantiomericamente puros ou altamente enriquecidos com um dos enantiômeros, via separação quiral. No ano de 2002, a venda mundial de medicamentos como um único enantiômero ultrapassou US$ 159 bilhões. Entre os 500 fármacos mais vendidos no mundo, 269 já estão sendo comercializados como um único enantiômero e este número vêm crescendo cada vez mais. Na figura 3.27 mostramos algumas substâncias quirais com diferentes atividades biológicas entre seus enantiômeros.



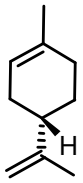
(S)-ibuprofeno

Antiinflamatório



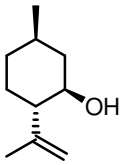
(R)-(+)-Limoneno

odor de laranja



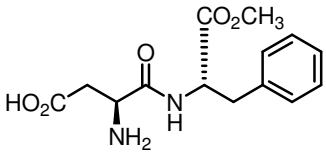
(S)-(-)-Limoneno

odor de limão



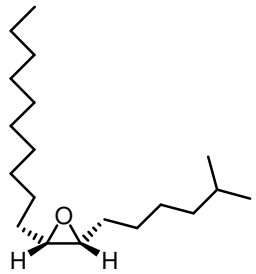
(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentol

odor e gosto de menta



(-)-aspartame

100X mais dôce que o açucar comum



(2*S*,3*R*)-2-decil-3-(5-metilexil)oxirana
(-)-disparlure

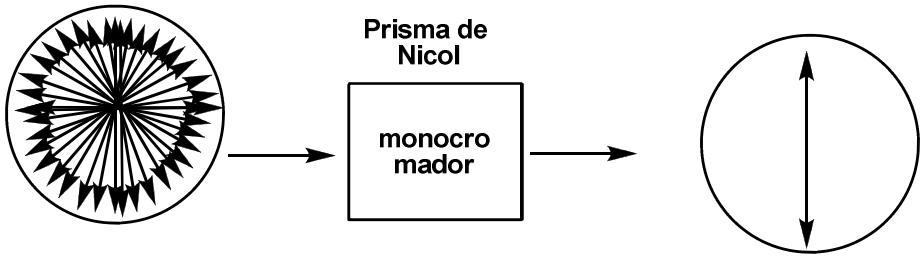
feromônio atrativo de mosca de fruta

Figura 3.27

O **ibuprofeno** é um antiinflamatório não esteroidal usado como fármaco. A substância comercial é o enantiômero S, o que apresenta uma biodisponibilidade muito superior do que o seu enantiômero R. O **limoneno** é um caso particularmente interessante. O enantiômero R apresenta um odor característico de laranja e o enantiômero S odor de limão. Ambos os enantiômeros do limomeno são amplamente comercializados nas indústrias de alimentos, higiene entre outras. O **mentol** apresenta três centros assimétricos e assim, possui até $2^3 = 8$ estereoisômeros. Entretanto, somente o enantiômero mostrado na figura 3.27 é o que possui forte gosto e odor de menta, sendo comercializado em escala de toneladas. Outra substância comercial é o **aspartame**, onde o enantiômero () (S, S) é 100 vezes mais doce que o açúcar comum (sacarose). Todos os outros estereoisômeros diferentes do mostrado na figura 3.27 apresentam gosto amargo, sendo o (-)-aspartame o único que possui propriedade doce. No final desta figura, apresentamos o (-)-disparlure, que apresenta uma atividade específica como feromônio sexual das moscas de frutas (*D.melanogaster*). Este pequeno número de exemplos apresentados demonstram a grande importância da estereoquímica no estudo das substâncias bioativas quirais.

Exercício proposto: Assinale a notação R ou S nas moléculas apresentadas em todas a seções anteriores.

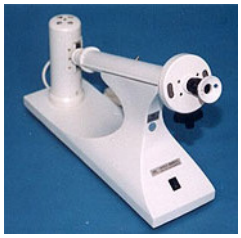
Uma outra propriedade exclusiva dos enantiômeros é ***a sua interação seletiva com o plano da luz polarizada***. O plano da luz polarizada foi descoberta pelo físico francês Malus, em 1809. A luz não polarizada existe com vários comprimentos de onda. A polarização torna a onda uniforme, com somente um comprimento de onda λ (figura 3.28).

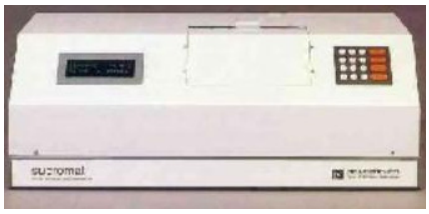


Luz não polarizada policromática **Luz monocromática**

Figura 3.28. Normalmente usa-se a luz monocromática 589nm, correspondente a raia D de emissão do átomo de sódio

Pasteur, outro notável francês, observou que certos tipos de cristais de **ácido tartárico** são **oticamente ativos**, os seja, deslocam a luz polarizada para a direita (+) ou para a esquerda (-), quando analisados separadamente em água, em um polarímetro. Uma substância **oticamente inativa** (que não modifica o plano da luz polarizada) ***não é quiral*** ou é uma mistura em iguais proporções de dois enantiômeros, chamada esta mistura de **mistura racêmica** ou **racemato**. Hoje temos ***polarímetros modernos digitais*** que nos mostram se uma determinada substância tem ou não tem **atividade ótica** (figura 3.29).





Polarímetro rotacionais **Polarímetro digital**

Figura 3.29

Vamos a algumas definições importantes:

1-***Atividade ótica*** é a propriedade de mudar o plano polarizado da luz, quando analisada em um polarímetro. O sinal da rotação ótica pode ser **dextro-rotatória**, que desloca o plano

polarizado da luz para a **direita**, apresentando este um sinal positivo (+) ou **l*evo-rotatória***, que desloca o plano polarizado da luz para a esquerda, apresentando este um sinal negativo (-).

2-Toda substância que apresenta atividade ótica é ***quiral***.

3-Uma substância quiral só é **oticamente ativa** se a proporção dos enantiômeros na mistura for ***desigual***. ***Caso a proporção dos enantiômeros sejam iguais, esta será uma mistura racêmica, sendo oticamente inativa.***

4-***Dois enantiômeros têm exatamente a mesma "força" de deslocar o plano polarizado da luz, só que em sentido oposto.*** Por exemplo, se um dos enantiômeros desloca +10^o o outro certamente deslocará -10^o.

Observe na figura 3.30 como veríamos a resposta em um **polarímetro rotacional** e em um **polarímetro digital**, para uma solução quiral que apresenta uma rotação α de -42 ^{o}.

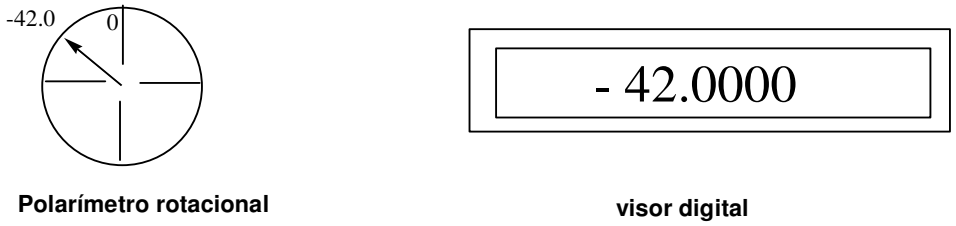


Figura 3.30

5- o **fenômeno da rotação ótica** é uma interação física entre a luz polarizada e uma substância. ***Não há rigorosamente nenhuma relação com a nomenclatura convencional R/S e o tipo de rotação que este enantiômero apresentará (+) ou (-).*** Por exemplo, observamos que para o **gliceraldeído** o isômero R apresenta uma rotação ótica positiva, mas para o **ácido láctico** o isômero R apresenta uma rotação ótica negativa (figura 3.31).

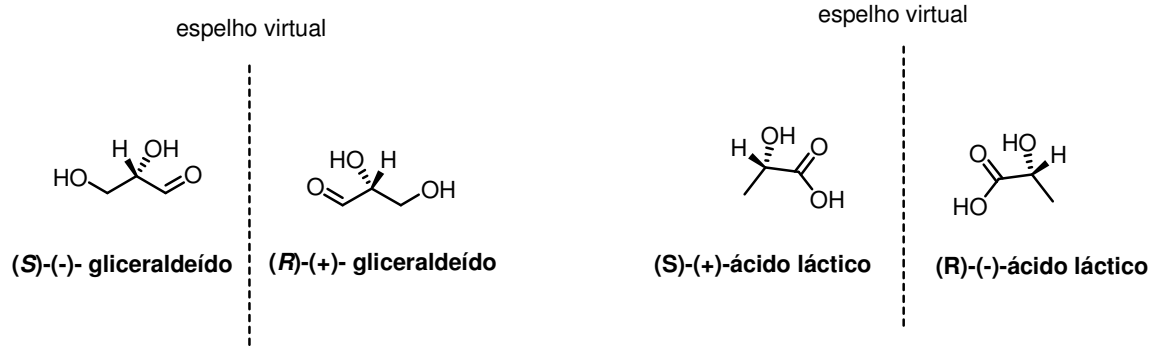


Figura 3.31

Isto ficou totalmente comprovado com o surgimento da cristalografia de raios-X em 1951. O (R)-(+)-gliceraldeído foi convertido, mediante transformações químicas que não modificaram

seu carbono assimétrico, ao (R)-(-)-ácido-láctico (figura 3.32) e suas configurações absolutas foram determinadas.

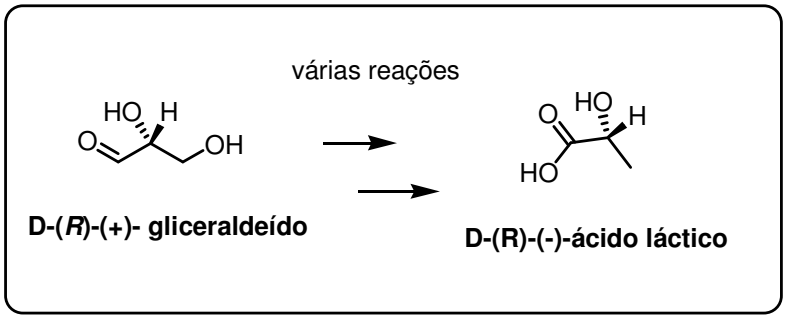


Figura 3.32

Cabe destacar que a nomenclatura D e L é oriunda da química dos açucares e aminoácidos, sendo assim, muito antiga (final do século XIX). Para os açucares (monossacarídeos) ela considera na forma de Fisher, D para o açúcar onde no último carbono assimétrico houver uma hidroxila escrita para a direita e L caso ela esteja para a esquerda. Note que não há nenhuma relação entre D e L com o tipo de rotação ótica (-) ou (+), como fica evidente no exemplo mostrado na figura 3.33.

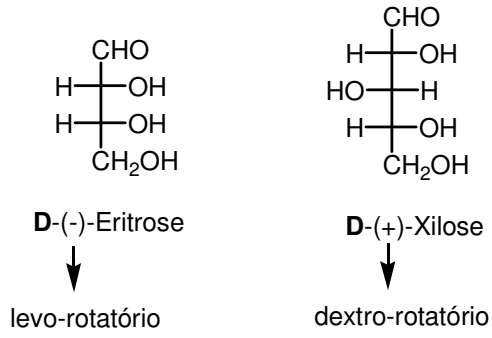


Figura 3.33

3.5- Pureza ótica das substâncias orgânicas via polarimetria: Rotação ótica α, e Rotação ótica específica $[\alpha]_D^{25}$.

Vamos agora aprender como analisar a pureza ótica de uma dada substância de rotação ótica conhecida. Este tópico é muito importante, principalmente para o controle da qualidade de fármacos e de outras substâncias bioativas usadas na alimentação, na higiene entre outros.
Cada substância apresenta várias propriedades físicas (ponto de fusão, ponto de ebulição, solubilidade, densidade, entre outras). Uma outra propriedade física das substâncias quirais é a ***rotação ótica específica***, representado pela letra **alfa** entre colchetes $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$. Este número 20 sobrescrito representa a temperatura que a medida foi efetuada e a letra D subscrita representa

que a luz polarizada emitida no polarímetro foi à de 254nm. ***A rotação ótica especifica*** é constante e ***catalogada***, sendo usada como referência de pureza ótica. Para ***calcular*** a rotação ótica específica $[\alpha]_D^{20}$ de uma amostra, usamos a fórmula mostrada na figura 3.34.

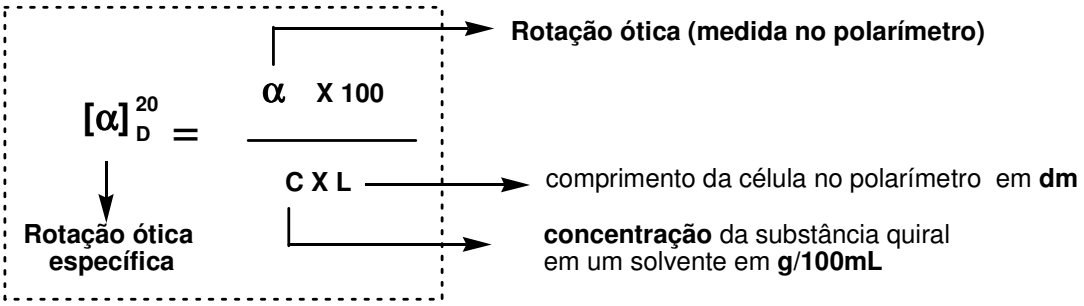


Figura 3.34

Exercício resolvido: Calcule o $[\alpha]_D$ para uma solução contendo 0,96g de 2-bromo-octano oticamente puro, em 10mL de éter etílico como solvente, em uma célula de cinco cm de comprimento. A rotação ótica medida no polarímetro foi de -1.80°.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \text{ X } 100}{C \text{ X } L} = = \frac{-1.80 \text{ X } 100}{9.6 \text{ X } 0.5} = \textbf{-37.5° (C=9,6, éter etílico)}$$

concentração em g/100mL

Dados: α = **-1.80** (medido no polarímetro)

0.96g de 2-bromooctano em 10 mL de éter

0.96g ---------10mL
C----------100mL **C= 9.6**

célula = 5cm

como o L é medido em decímetros, 10cm=1dm=L=1!
assim, neste exercício **L=0.5**

PUREZA ÓPTICA

Definimos de **Pureza ótica** o quanto um dos enantiômeros encontra-se em excesso ao outro enantiômero. **Excesso enantiomérico** (ou simplesmente e.e.%) é o resultado da diferença entre a % do **enantiômero majoritário** menos a porcentagem (%) do **enantiômero minoritário** em uma mistura de enantiômeros

e.e.= %Mj-%mi

Por exemplo, em uma mistura de 80% de (R)-2-octanol e 20% de (S)-2-octanol a pureza óptica é de 80%-20%= 60% e.e.

Calculamos a **pureza ótica** de uma substância, usando uma ***regra de três simples***. Vejamos no exemplo a seguir.

Exemplo: a cânfora, que é usada em ungüentos na medicina e tem propriedades expectorantes. Ela apresenta uma rotação ótica específica $[\alpha]_D$=+44°, quando está oticamente pura (só tem um dos enantiômeros, **100% e.e.**). (a) Qual é a pureza ótica de um lote de cânfora, com um $[\alpha]_D$ = +32°?

cânfora

+44 ---------- 100%e.e. **44 X = 32 . 100** **X= 3200/44= 72.7%e.e.**

+32 ---------- X% e.e.

A pureza ótica é de 72.7%. A mistura é de 72.7% e.e.

(b)Quanto existe do enantiômero majoritário **Mj** e o minoritário **mi** na mistura de 72.7% e.e.?

Sabemos que a soma das porcentagem (%) dos enantiômeros é sempre 100%. A diferença entre a porcentagem (%) do enantiômero Mj e o mi é o excesso enantiomérico, que neste caso é 72.7%. Resolvendo a equação do primeiro grau abaixo, chegamos facilmente as porcentagem (%) dos enantiômeros.

X + Y = 100%

X - Y = 72.7%

2X = 172.7 X= 86.3 enantiomero majoritário

Y= 100-86.3= 13.7% do enantiomero minoritário

Exercícios resolvidos:

1-O (S)-(+)-hidrogeno-glutamato de sódio , tem um $[\alpha]_D$ +24^0, na forma enantiomericamente pura. Uma amostra comercial, mostrou ter $[\alpha]_D$ +8 ^{0}. Qual a pureza ótica desta amostra? Qual a proporção do S e do R enantiômero nesta mistura? Repita seus cálculos para outra amostra que apresentou $[\alpha]_D$ +20 ^{0}.

24----------100%
8----------X%

X=800/24=33% pureza ótica

X + Y = 100

X - Y = 33

2X= 133 e X= 66.5 Mj e 33.5mi

A amostra com [α] = 20^o eu deixo para você fazer.

2- Imagine que você trabalha em uma indústria farmacêutica que está preste a comprar o fármaco ***lamivudina*** (3TC). A rotação ótica específica deste fármaco anti-aids enantiopuro é de -144^o. Devido à toxicidade do outro enantiômero, este fármaco só pode ser vendido com pureza ótica > 99%. O vendedor ofereceu um lote de 3TC com 500 kg, e disse que ele estava dentro da especificação exigida pela ANVISA. Para confirmar você efetua uma análise polarimétrica da seguinte forma: Pesa 0.3g de amostra e dissolve em 2mL de água (em balão volumétrico) e introduz em uma célula de 1 cm. Analisando esta amostra em um polarímetro, o valor lido é de α =-1.98^o. Qual a pureza ótica deste lote? Qual a % do enantiômero majoritário nesta amostra. Você compra ou rejeita o lote?

Resolução:

cálculo de c

0.3g----------2mL
Xg----------100mL
X=30/2=15

cálculo de L

L =1cm= 0.1dm

- 1.98^o

$[\alpha]_D = \frac{\alpha \quad 100}{c \cdot l}$ $[\alpha]_D = \frac{1.98 \times 100}{15 \times 0.1}$ =-198/1.5= -132^o

144----------100%
132----------X%

X= 91.67% de pureza ótica

X + Y = 100

X - Y = 91.67

está abaixo do exigido para a venda , que é de 99%,logo você **não** deve comprar este lote.

2X = 191.67 X= 95.83% Mj

3.6- Estereoquímica em moléculas com mais de um carbono assimétrico.

Vamos estudar agora as substâncias que possuem mais de um carbono assimétrico. Não seria sempre a mesma coisa? Veremos que, nem sempre. Uma substância com dois ou mais centros assimétricos pode ser até aquiral! Lembre-se que definimos a quiralidade pela inexistência de um ***plano de simetria*** na molécula.
Vamos ver como exemplo a molécula de 2,3-dibromobutano. Como existem dois carbonos assimétricos na molécula, podemos ter no máximo 2^2=4 estereoisômeros. O isômero (R, R) é enantiômero do (S, S). Entretanto, note que o isômero (R, S) ou (S, R) são iguais e apresentam um ***plano de simetria***, após modificação conformacional de 180^o (figura 3.35). Este tipo de isômero é chamado de ***meso*** e é **oticamente inativo** $[\alpha]_D$=0^o Todas as propriedades físicas do isômero ***meso*** são diferentes dos enantiômeros (R, R) e do (S, S) puros.

Em resumo: se conseguirmos encontrar, em qualquer uma das possíveis conformações, uma que apresente um plano de simetria, a molécula será aquiral.

É muito importante destacar que o isômero ***meso*** é uma substância pura e oticamente inativa, pois é ***aquiral***. Isto é muito diferente de uma ***mistura racêmica***, que também é oticamente inativa, mas compõe-se de dois enantiômeros que são oticamente ativos quando puros, que no racemato estão em ***quantidades iguais*** e por isto anulando rotação óptica.

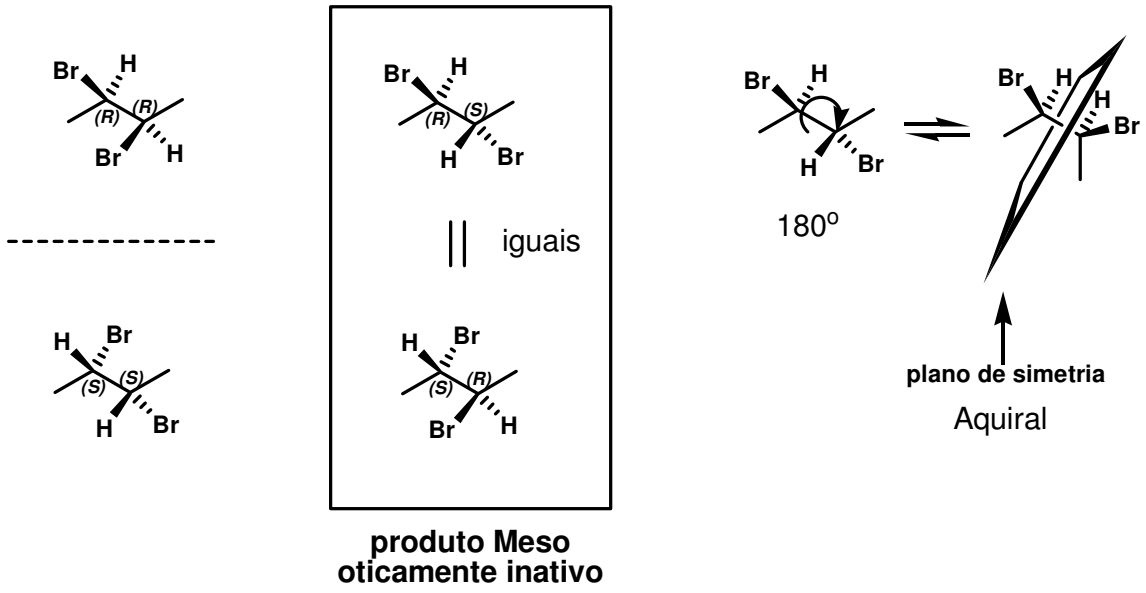
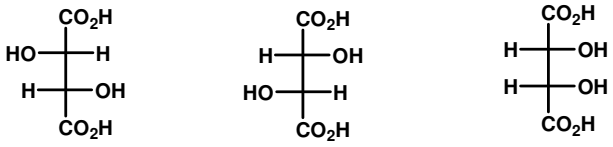


Figura 3.35

Um outro exemplo clássico de substância **meso** são os três tipos de **ácidos tartáricos** existentes. O ácido (+)-tartárico puro tem um $[\alpha]_D$=+12^o e ponto de fusão de 168^o-170^o. O seu enantiômero apresenta, logicamente, um $[\alpha]_D$=-12^o e ponto de fusão de 168^o-170^o. Entretanto, o ácido-**meso**-tartárico tem ponto de fusão 146-148^o e não tem rotação ótica.



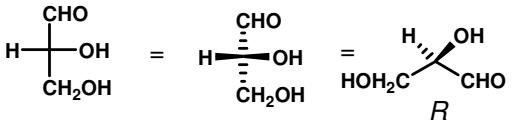
ácido-(+)-tartárico ácido-(-)-tartárico ácido-meso-tartárico

$[\alpha]_D=+12^o$ $[\alpha]_D=-12^o$ $[\alpha]_D=0^o$

REPRESENTAÇÃO DE FISCHER

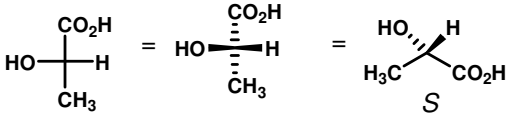
A ***representação de Fischer*** é uma forma de escrever estereoisômeros muito antiga, que continua usual na química dos **carboidratos** e **aminoácidos**. Neste tipo de representação os ***traços na horizontais são considerados para frente do plano do papel e os traços na vertical para trás do plano do papel.*** Na química dos monossacarídeos, ***o grupo funcional CHO é sempre escrito na parte superior (o topo) da molécula.*** Veja os exemplos mostrados na figura a seguir. Note que em alguns casos, como o dos dois últimos exemplos na figura abaixo, a fórmula de Fischer nos auxilia a encontrar planos de simetria e classificar produtos meso (figura 3.36).

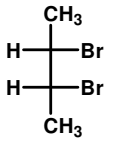
gliceraldeído



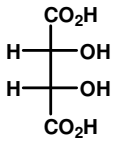
2,3-diidroxipropanal

ácido lactico





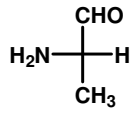
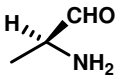
Meso-2,3-dibromobutano

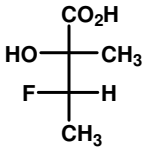
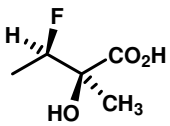


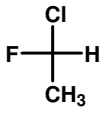
ácido- Meso-tartárco

Figura 3.36

Exercício resolvido: Diga o que cada substância é da outra, em cada par de moléculas mostradas na figura 3.37.

a)  de 

c)  de 

b)  de

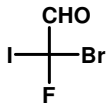
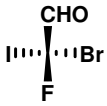
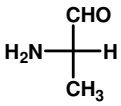
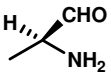
d)  de 

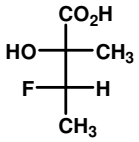
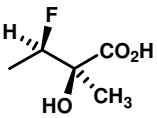
Figura 3.37

Resolução:

a)  de 

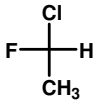
s s

iguais

c)  de 

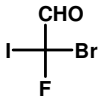
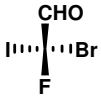
(2R,3S) (2R,3R)

diastereoisômeros

b)  de

R R

iguais

d)  de 

R S

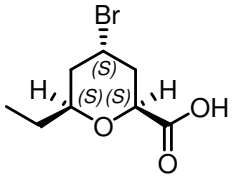
enantiômeros

Figura 3.38

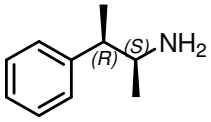
3.7-Configuração relativa e configuração absoluta. Classificação *cis/trans* e *E/Z.*

Podemos classificar as configurações de uma dada molécula como ***configuração absoluta*** e ***configuração relativa***.

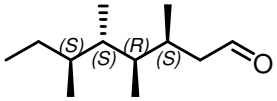
A configuração absoluta é o posicionamento absoluto de um centro assimétrico e como vimos, os denominamos de **R** ou **S**, pela regra de C-I-P. Podemos usar este tipo de denominação absoluta para uma molécula com vários carbonos assimétricos e, se o assim fizer, estaremos determinando a ***configuração absoluta.***



Ácido-(2*S*,4*S*,6*S*)-4-bromo-6-etil-tetraidro-2*H*-piran-2-carboxilico



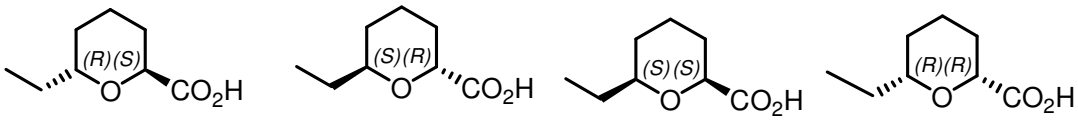
(2*S*,3*R*)-3-fenilbutan-2-amina



(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6-tetrametiloctanal

Figura 3.39

Percebemos que a ***configuração absoluta*** de um carbono assimétrico é uma notação ***independente*** de outros centros assimétricos existentes na molécula.
De forma diferente, a ***configuração relativa***, como o nome diz, ***depende da relação entre dois carbonos assimétricos.*** Vejamos os exemplos na figura 3.40.



trans-1 ***trans-2*** ***cis-1*** ***cis-2***

Figura 3.40

Usamos a terminologia ***trans*** para expressar que dois átomos ou grupos de átomos prioritários (pela regra de prioridades CIP) encontra-se em posições contrárias um do outro, em uma substância cíclica. Veja que em ***trans-1***, o grupo ***etila*** está para trás do plano do papel, enquanto o grupo ***ácido carboxílico*** está para frente. Na substância ***trans-2***, é o grupo etila que se encontra para frente e o ácido carboxílico está para trás. Preste muita atenção que ***há duas substâncias de configurações absolutas diferentes (R,S) e (S,R) que tem a mesma configuração relativa (trans).*** O mesmo acontece com as substâncias (S,S) e (R,R), que tem configurações absolutas diferentes e a mesma configuração relativa (*cis*).

Exercício resolvido: Em muitos casos, podemos assinalar a estereoquímica relativa para moléculas que são aquirais. Veja os exemplos da figura 3.41, a seguir, e tente encontrar os planos de simetria nas moléculas.

Todas são moléculas aquirais

trans-1,4-ditetilcicloexano *cis*-1,3-dimetilciclopentano *trans*-1,3-dimetilciclobutano *cis*-1,2-dimetilciclopropano

Resolução

Todas são moléculas aquirais **os planos de simetria estão assinalados por linhas pontilhadas**

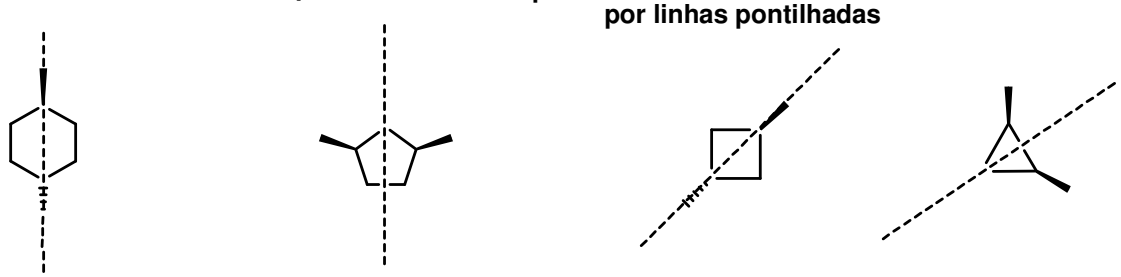
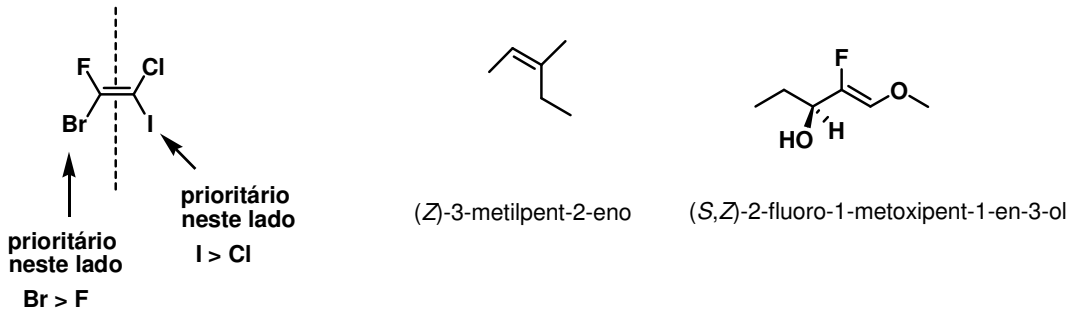


Figura 3.42

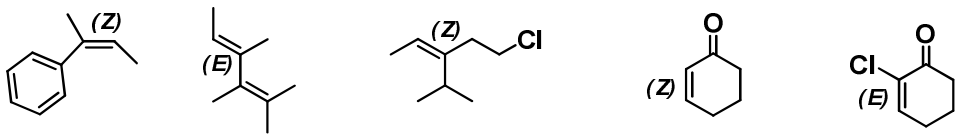
Para denominação dos diastereoisômeros de ligação dupla, usamos obrigatoriamente a terminologia ***E*** (grupos prioritários em lados opostos) e ***Z*** (grupos prioritários de mesmo lado) usando como prioridade a regra CIP. Vejamos alguns exemplos na figura 3.43:



(Z)-2-bromo-1-cloro-2-fluor-1-iodoeteno (*Z*)-3-metilpent-2-eno (*S*,*Z*)-2-fluoro-1-metoxipent-1-en-3-ol

Figura 3.43

Exercícios resolvidos: Estude o porquê das estereoquímicas E ou Z assinaladas nas ligações duplas das moléculas mostradas na figura 3.44.



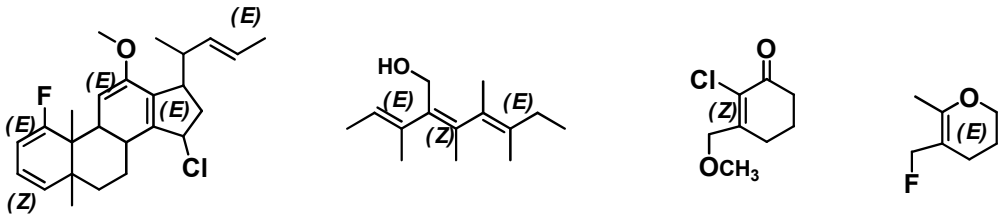
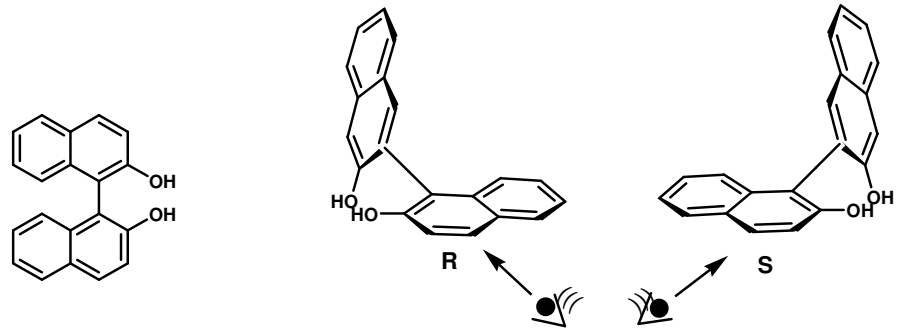


Figura 3.44

3.8-Estereoisômeros sem centro assimétrico: atropoisomeria e cumulenos.

Existem algumas classes de moléculas que **não** apresentam carbono assimétrico, ou nenhum outro átomo assimétrico, mais possuem quiralidade.
Uma delas são as bifenilas e a estereoquímica desta classe chamamos de ***atropoisomeria***. O binaftol, por exemplo, é um catalisador quiral comercial em ambas as formas enantioméricas. Não se consegue encontrar o plano de simetria para o binaftol (figura 3.45).



(S)-(-)-1,1´-bi-2-naftol, $[\alpha]_D$=-35,5(C=1,THF)
5g USA $124

Catalisador quiral

(R)-(+)-1,1´-bi-2-naftol, $[\alpha]_D$=+35,5(C=1,THF
5g USA $124

Figura 3.45

Observe que há uma ligação σ que liga os dois anéis aromáticos e mediante uma rotação , um dos enantiômeros poderia se transformar no outro (figura 3.46).

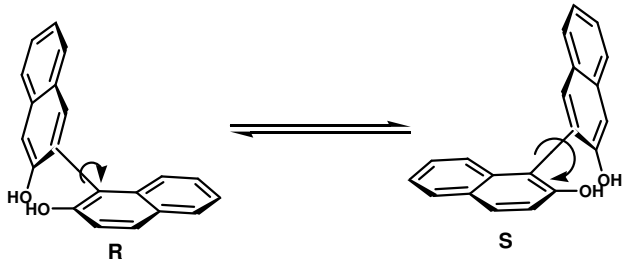


Figura 3.46

Entretanto, devido a um valor muito alto de ***barreira rotacional*** nesta molécula, os enantiômeros puros podem ser separados e vendidos. Cálculos computacionais que relacionam a energia conformacional em cada 10º durante a rotação total de 360º de rotação na ligação σ no nível semi-empírico AM1,foram feitos pelo autor deste livro e forneceram uma barreira conformacional de aproximadamente 56 $Kcal.Mol^{-1}$, que é muito semelhante à energia de uma ligação C=C ($60Kcal.Mol^{-1}$) e muito diferente de uma barreira rotacional do etano que é de 2,9 $Kcal.Mol^{-1}$.

Os ***cumulenos*** são substâncias onde uma ligação dupla esta conectada diretamente com uma outra ligação dupla. Como podemos ver na figura 3.47, as ligações π nos cumulenos são ortogonais (90^o), o que leva os substituintes nas duas extremidades do cumuleno também serem ortogonais. Assim, se cada uma das extremidades tiver substituintes diferentes, a molécula será quiral. Note que se em uma das extremidades tivermos dois substituintes iguais, conseguimos traças um plano de simetria e o cumuleno não será quiral.

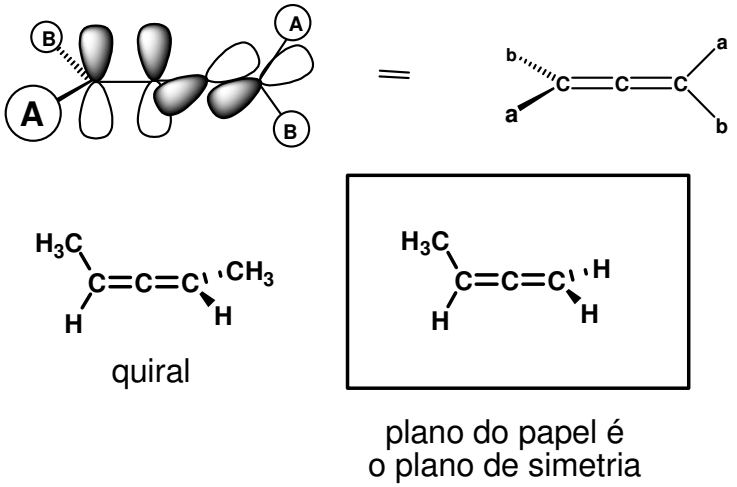


Figura 4.47

Atenção para o número de carbonos que fazem parte do sistema cumuleno. Note que, em todos os cumulenos mostrados anteriormente, existem três carbonos no sistema cumuleno. Entretanto, se o número de carbonos no sistema cumuleno for quatro ou outro qualquer número par, todos os átomos ficam novamente no plano de simetria e jamais poderemos ter quiralidade (figura 4.48).

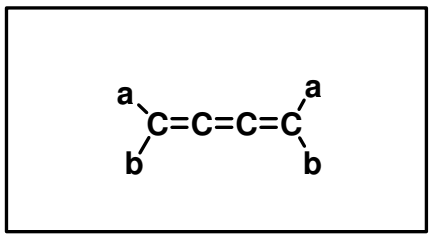


Figura 4.49

Resumindo: para ser quiral, um cumuleno deve ter o número impar de carbonos no sistema cumulênico, e que sempre os substituintes das extremidades do cumuleno sejam diferentes.

Lista de exercícios final de capítulo

1. Qual a diferença entre isômero constitucional e estereoisômeros?
2. Desenhe a estrutura de três isômeros constitucionais de maneira que um deles apresente estereoisomeria.
3. Qual a diferença entre conformação e configuração?
4. Qual a diferença entre enantiômeros e diastereoisômeros?
5. Desenhe as estruturas de um par de diastereoisômeros cujas estruturas sejam quirais e um outro cujas estruturas não sejam quirais.
6. Quais os requisitos para uma molécula ser quiral?
7. Quais das estruturas a seguir apresentam quiralidade: 2-metil-hexano; 3-metil-hexano; isopropil-benzeno; orto-metil-etilbenzeno; (*trans*)-1,3-dimetil cicloexano; (*cis*)-1,3-dimetlcicloexano; 1-etilcicloexanol; 1-bromo-4-clorobutano, 1-bromo-3-cloro-butano;
8. Uma molécula com um só centro assimétrico é sempre quiral?
9. Mostre, através de desenho, porque um alcano linear não ramificado não é quiral.
10. Um cicloalcano monossubstituído pode ser quiral? E um cicloexano 1,4-dissubstituído?
11. Duas estruturas quaisquer que não são superponíveis constituem sempre um par de enantiômeros?
12. Dois diastereoisômeros são imagens especulares sobreponíveis?
13. Quando uma estrutura molecular e sua imagem especular não são sobreponíveis trata-se sempre de um par de enantiômeros?
14. Desenhe a estrutura de um hidrocarboneto quiral de fórmula molecular C_7H_{14} . Dê o seu nome e defina se ele é R ou S. Desenhe a estrutura de um isômero constitucional aquiral deste hidrocarboneto
15. Qualquer molécula com um carbono assimétrico e configuração R faz girar o plano da luz polarizada sempre no sentido horário?
16. Desenhe todas as estruturas com FM C_5H_{10} e C_5H_{12} e mostre qual é a quiral.
17. O que é um composto meso? E uma mistura racêmica?
18. Considerando estereoisômeros, só as misturas racêmicas não desviam o plano da luz polarizada?
19. Desenhe na projeção de Newman um cicloalcano meso.
20. Desenhe na projeção de Fischer um dibromoalcano meso. Faça as projeções de Newman e a de linhas desta molécula.

Capítulo 4: Ácidos e Bases em Química Orgânica

4.1- Química estática versus dinâmica.

Neste momento do estudo, torna-se pertinente uma pequena reflexão do que já aprendemos, do que vamos aprender e como estes conhecimentos estão inseridos no que chamamos de ***fundamentos para a química orgânica.***

A química orgânica que estudamos nos capítulos anteriores pode ser classificada como **química orgânica estática**. Esta classificação se oriunda da total ausência de reações químicas. O objetivo do estudo das estruturas orgânicas de forma estática é a formação sólida do alicerce do conhecimento, o que permitirá entendermos de forma adequada o próximo passo do nosso estudo: como as reações acontecem e o porquê delas acontecerem. Assim, após solidificarmos os conhecimentos estruturais sobre as moléculas orgânicas, começamos agora neste capítulo 4 e nos subseqüentes, a apresentarmos as transformações químicas, que podemos classificar como **química orgânica dinâmica** (figura 4.1).

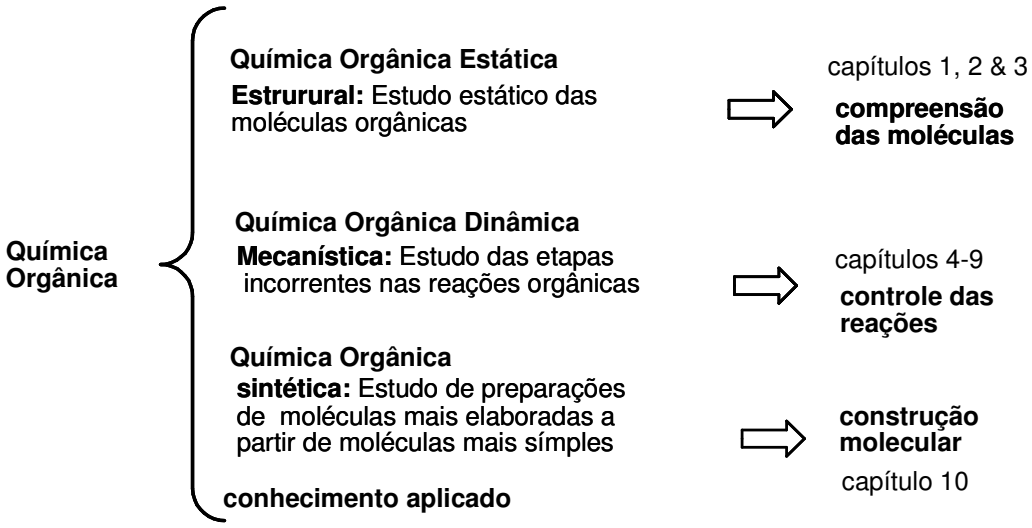


Figura 4.1

Escolhemos como metodologia didática neste livro o agrupamento das reações de acordo com as suas classes de **mecanismos de reação**. A compreensão adequada da "lógica química" e quais os "caminhos" mais comuns que as moléculas reagem, tornam-nos aptos a prevermos reações que nunca vimos. Isto é fundamental, pois a apresentação de todas as reações de um livro texto clássico de química orgânica é tarefa quase que impossível em duas disciplinas de 30 aulas.

O próximo passo, após compreendermos as "regras do jogo" dos elétrons, que conduzem a rompimentos e formações de reações em caminhos variados e lógicos, é o estudo da **síntese orgânica**. A síntese orgânica é o **conhecimento aplicado** de tudo que se aprendeu. Com a síntese orgânica, podemos fazer construções moleculares, sejam produtos naturais, corantes,

fármacos, conservantes, plásticos, novos materiais e uma infinidade de outros produtos complexos, a partir de reações sucessivas com matérias primas simples e comerciais. Esta parte do conhecimento ficará muito resumida ao capítulo 10 e estará apresentada com um pouco mais detalhes no volume dois desta série.
O mais importante é realmente acreditarmos que todos estes conhecimentos estão interligados. Não podemos compreender à lógica da síntese orgânica, sem conhecermos profundamente as reações e seus mecanismos. Por conseguinte, estes mecanismos ficam também incompreensíveis sem o conhecimento da estrutura molecular. O aprendizado deste conjunto de conhecimentos pode ser comparado como a construção de um prédio, que jamais será sólido se as ***fundações*** não forem muito bem concretizadas (figura 4.2).

Figura 4.2

4.2-Fundamentos da Físico-química orgânica

Após estudarmos a ***estrutura*** das moléculas orgânicas nos três capítulos anteriores, vamos começar a estudar daqui a diante as **reações** entre as moléculas. Para este fim, algumas questões para serem respondidas são pertinentes:
1- Porque as reações acontecem?
2-Quanto pode ser obtido do produto?
3- Podemos usar algum artifício para aumentar a quantidade de produto?
3-Qual a velocidade de uma reação?
4-Podemos diminuir o tempo de uma reação?

As primeiras três questões são respondidas pela ***termodinâmica*** e as duas últimas pela ***cinética***.

Neste capítulo, nós estudaremos ***as reações do tipo ácido-base***. Esta classe de reações está fundamentada nos princípios da termodinâmica. Antes disto, vale a pena relembrar alguns conceitos elementares do **equilíbrio químico**, que serão fundamentais para a compreensão do assunto.
Em uma reação de dupla troca, como mostrado na figura a seguir, os produtos se encontram em ***equilíbrio dinâmico*** com os reagentes, expressado pela constante de equilíbrio K (figura 4.3).

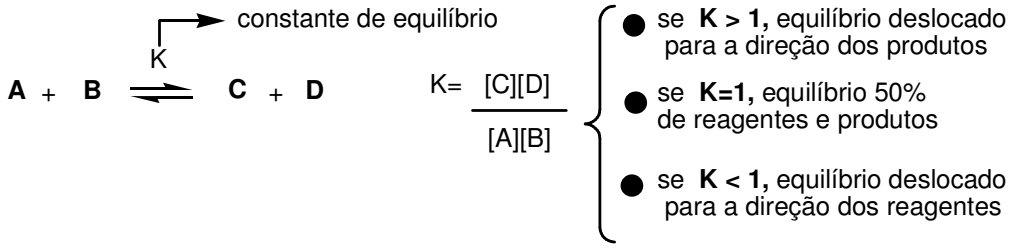


Figura 4.3

A posição de ***equilíbrio dinâmico***, atingido ao término da reação, depende fundamentalmente da ***variação da entalpia*** entre os reagentes e produtos, que pode ser calculado mediante as forças de ligação rompidas e formadas, e a ***variação da entropia*** entre os reagentes e produtos, que expressa o nível de organização ou desorganização de um sistema. Cabe destacar, que a ***variação de entalpia*** tende para um ponto de ***maior estabilidade*** (menor energia) enquanto que a ***variação de entropia*** tende para um ponto de ***maior desordem***. Veja atentamente as equações **1** e **2** na figura 4.4, a seguir.

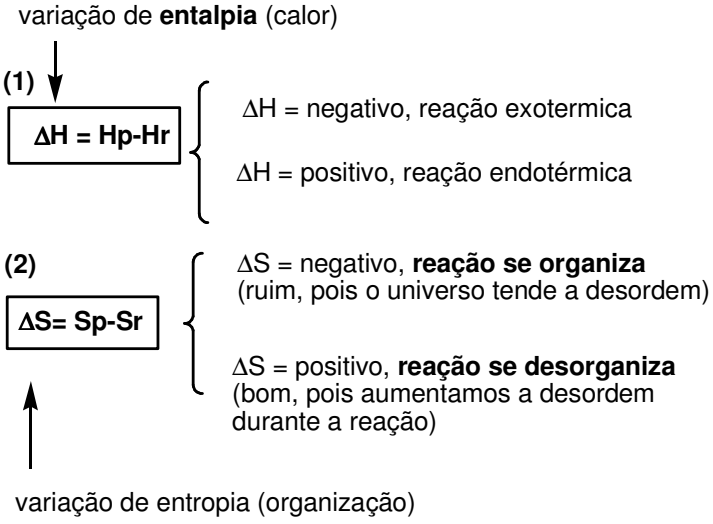


Figura 4.4

Uma relação muito útil entre ΔH e ΔS, conduz a ***energia livre de Gibbs*** do sistema (ΔG) e é esta grandeza que expressa definitivamente a ***posição de equilíbrio do sistema***, como mostrado na equação 3. Quando a variação de energia livre é negativa, a reação é dita **exergônica** e o equilíbrio está deslocado para a formação dos produtos, sendo esta reação **termodinamicamente favorável**. Por outro lado, quando a variação de energia livre é positiva, a reação é dita **endergônica** e o equilíbrio está deslocado na direção dos reagentes, sendo esta reação **termodinamicamente desfavorável**. Note na equação 3 (figura 4.5), que a variação da entalpia não depende da temperatura, mas a temperatura tem influência na entropia do sistema, mediante o termo T.ΔS.

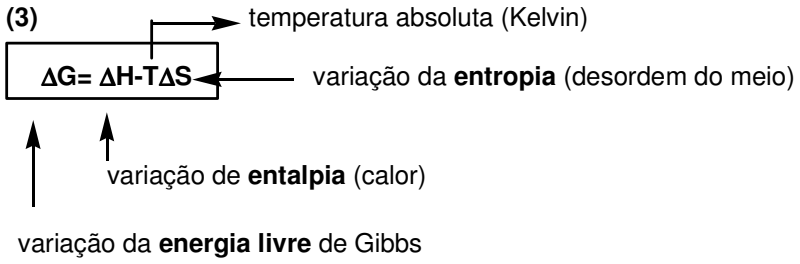


Figura 4.5

Uma outra correlação, que complementa as bases termodinâmicas necessárias para este capítulo, é a da ***energia livre*** com a ***constante de equilíbrio***, mostrada na equação 4 (figura 4.6). Nesta equação se evidencia uma relação inversa entre a constante de equilíbrio e a variação de energia livre, devido ao fato que a constante dos gases (R) e a temperatura absoluta (K) são sempre valores positivos. Note que esta relação é inversa e ***logarítmica*** (log ou ln). Desta forma, ***valores pequenos de ΔG podem significar um grande valor de deslocamento do equilíbrio.*** Um ΔG de aproximadamente ***três unidades*** conduz a um deslocamento > 99.5 para o lado mais estável.

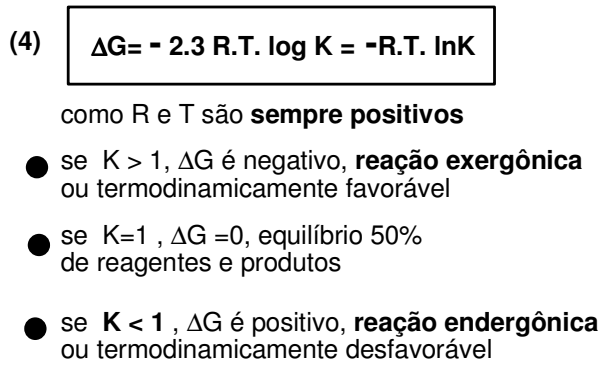


Figura 4.6

4.3- Ácidos e bases segundo Arrhenius, Brönsted & Lowry e Lewis.

A história dos ácidos e bases e suas reações são muito antigas e anteriores a época da compreensão da estrutura molecular moderna. Um dos primeiros ácidos preparados no laboratório foi o ácido sulfúrico (H_2SO_4) no século XV, obtido pelo aquecimento do sulfato ferroso ($FeSO_4$), seguido de destilação.

Vários químicos famosos vieram a definir um ácido e uma base. Entre estes, iniciamos com a primeira definição moderna, feita por ***Arrhenius***. Este químico propôs que certas substâncias neutras, quando dissolvidas em água, liberavam íons (figura 4.7). Assim, seriam ácidas as substâncias que liberassem o próton (H^+) e básicas a substância que liberasse o ânion hidroxila (OH^-).

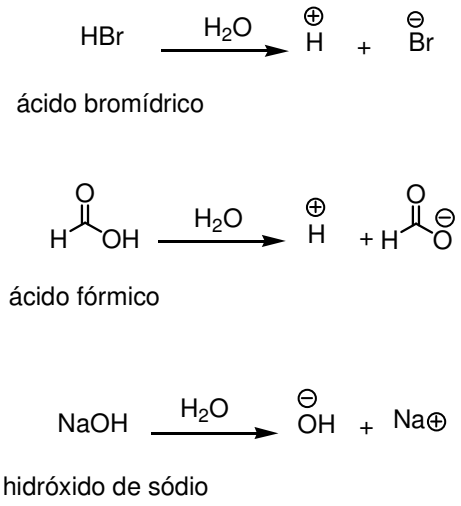


Figura 4.7

Esta definição de Arrhenius possui um alto ***valor histórico***, mas ***não deve ser mais usada*** na atualidade. Se pararmos para pensar, poderemos concluir que uma substância neutra jamais se fragmentaria em íons sem adição de muita energia, sendo este sempre um processo muito **endotérmico** e desfavorável. Realmente a reação de ionização do ácido fórmico ocorre na fase gasosa com um ΔH =+ 345,3Kcal/Mol! Estudos teóricos prevêem que a probabilidade de encontrarmos um próton livre (H^+) em meio aquoso é a de 1 próton em uma piscina do tamanho do universo conhecido! Desta maneira podemos considerar que ***jamais existirá próton livre em meio aquoso***.

Em 1923 ***Brönsted & Lowry***, em trabalhos independentes, propuseram uma teoria bem mais avançada, que vem sendo usada até os dias de hoje. De acordo a estes autores, "***ácidos são espécies (moléculas neutras ou íons) que são doadoras de próton para uma base e base são espécies (moléculas neutras ou íons) que são aceitadoras de próton de um ácido***". Esta definição é muito mais próxima ao que ocorre quando um ácido forte encontra-se em presença de água. Neste caso a água deixa de ser um expectador (como no caso da definição de Arrhenius) e passa a ser uma base. Note na figura 4.8, que a água pode ser tanto um ácido como uma base, dependendo da espécie com a qual ela reage.

No mesmo ano que esta teoria de Brönsted & Lowry foi proposta, ***G. Lewis*** (o mesmo pesquisador que propôs a teoria para as ligações covalentes) propôs uma teoria, que é a mais abrangente de todas, e que vem sendo, junto com a de Brönsted & Lowry, amplamente utilizada nos dias de hoje. Este genioso pesquisador propôs que ***"ácido é toda espécie aceitadora de elétrons e base é toda espécie doadora de elétrons".*** Esta teoria abrange todos os exemplos dos ácidos e bases de Brösnted & Lowry e mais os casos específicos onde não há a transferência de próton, como exemplificado na figura 4.9.

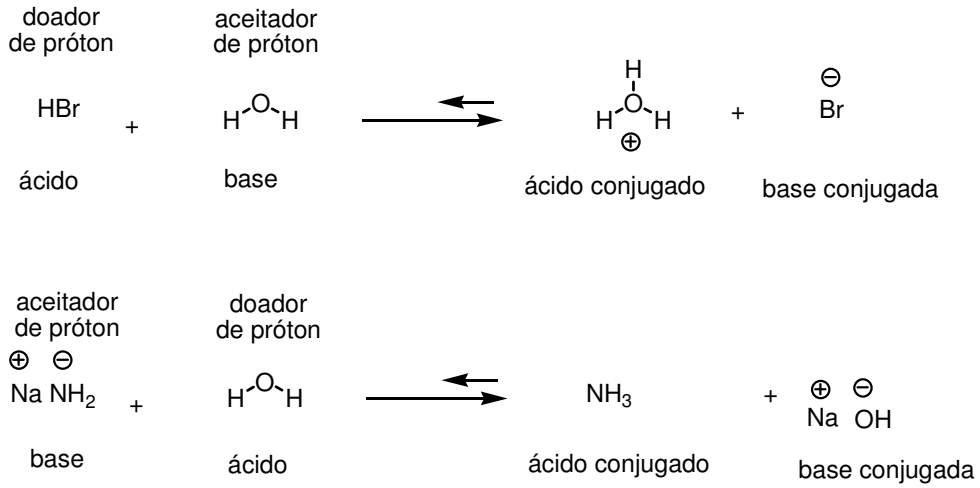


Figura 4.8

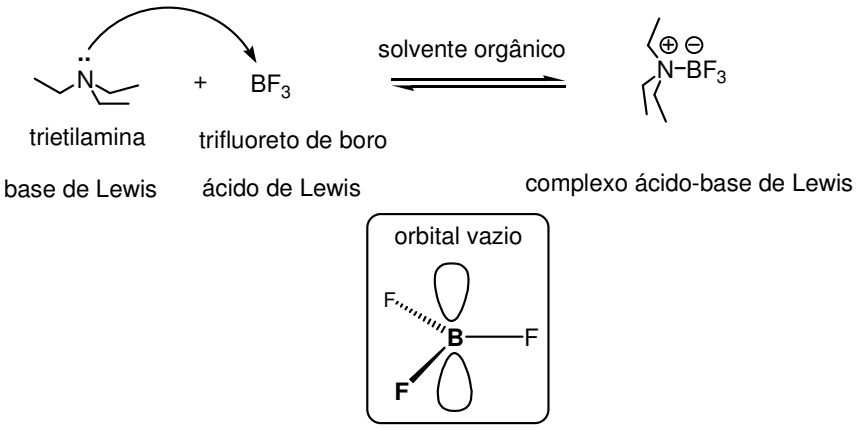


Figura 4.9

Assim, todos os cátions ou espécies eletron-deficientes (como no caso do boro com 6 elétrons e com um orbital vazio), são classificadas como ácidos de Lewis e todos os ânion ou espécies elétron-doadoras, são classificadas como bases de Lewis. Se compararmos as duas teorias discorridas, notaremos que todo ácido de Brösnted & Lowry é obrigatoriamente um ácido de Lewis, mas nem todo ácido de Lewis é um ácido de Brösnted & Lowry, como representado no diagrama da figura 4.10.

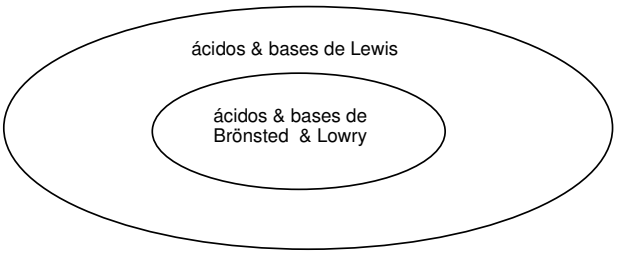


Figura 4.10

Embora a teoria de Lewis sobreponha à teoria de Brösnted & Lowry, esta continua a ser muito usada hoje em dia. Por questões didáticas chamamos de ácido de Brösnted & Lowry toda vez que há transferência de próton e chamamos de ácidos de Lewis somente os casos específicos onde a transferência de próton não está envolvida.

4.4 A relação entre a estrutura química e a acidez e basicidade: Acidez e basicidade intrínseca.

Vamos agora estudar as **características moleculares** que uma boa base e um bom ácido devem ter. Entretanto, para conhecermos as características ácidas **intrínsecas** de uma dada molécula, devemos analisar a força deste ácido ou base em um ambiente totalmente isento de outras moléculas de solvente. Este ambiente é a **fase gasosa**.
Entretanto, devido a problemas técnicos, somente durante e principalmente após a década de 70 do século passado foi possível analisar dados sobre a força dos ácidos na fase gasosa. Hoje, já é possível verificar a força de um ácido em fase gasosa, usando a espectrometria de massas de espalhamento de elétrons.
Na **fase gasosa**, podemos definir um ácido como uma espécie que tenha a possibilidade de gerador de próton, como mostrado na figura 4.11.

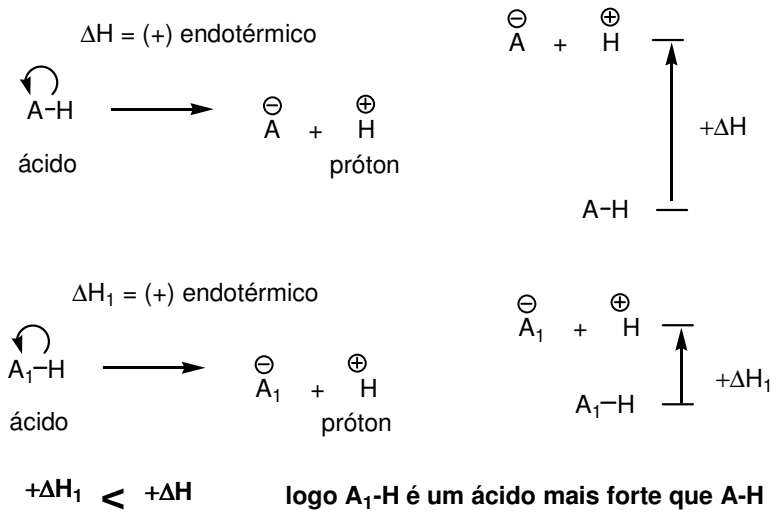


Figura 4.11

Uma vez que todo o processo de rompimento de ligação química é sempre ***endotérmico*** (absorve energia), ***quanto menos endotérmico a clivagem de H-A, mais fácil ela ocorrerá e, por conclusão, mais ácido será o hidrogênio na molécula H-A.*** Podemos analisar qualitativamente a força de um ácido pela estabilidade da sua **base conjugada**. Na verdade, o que define a força de um ácido é a variação de energia necessária para ionizar a molécula neutra (H-A ou H-A') em íons. Quanto menos necessitar de energia, mais ácida é a molécula.

Note na figura 4.11 acima, que como ***quanto mais estável (menor energia) tiver a base conjugada do ácido, menor a entalpia de ionização (ΔH) e conseqüentemente mais forte serão ácido.*** No exemplo genérico da figura anterior, A_1^- é um ânion mais estável que A^- e assim a dissociação de H^-A_1 (ácido + forte) é mais fácil (menor $\Delta H_{dissociação}$) que a de H-A (ácido mais fraco). Vejamos a seguir, alguns exemplos reais.

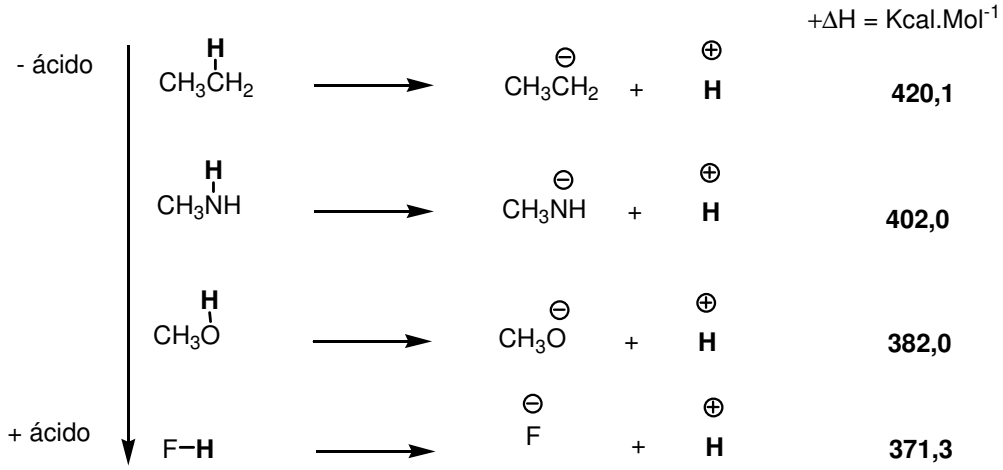


Figura 4.12

Uma vez que, quanto menor o valor de ΔH, mais ácida é uma substância na fase gasosa, a ordem de acidez das substâncias mostradas na figura anterior é etano < metilamina < metanol < ácido fluorídrico (figura 4.12). Uma primeira generalização que podemos citar seria que: ***hidrogênios ligados á átomos do mesmo período da tabela periódica, serão mais ácidos quanto mais eletronegativo for o átomo onde o hidrogênio está ligado***. Isto ocorre devido a maior **afinidade por elétrons** dos átomos eletronegativos, estabilizando com mais eficiência a carga negativa.

No segundo exemplo (figura 4.15), observamos que o hidrogênio na hidroxila alocada do ácido fórmico é mais ácido que o da hidroxila alocada no metanol. Neste caso, ambos os hidrogênios estão ligados a átomos de oxigênio e a explicação anteriormente fornecida não é suficiente. A maior acidez do ácido fórmico origina-se na maior estabilidade do ânion gerado. Note que podemos escrever duas **formas canônicas** para o **íon formiato**, estando assim, a carga ***deslocalizada***, como mostrado na figura 4.16.

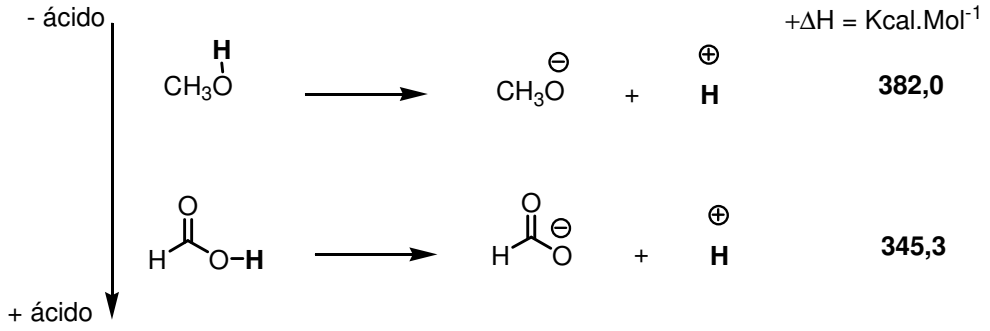


Figura 4.15

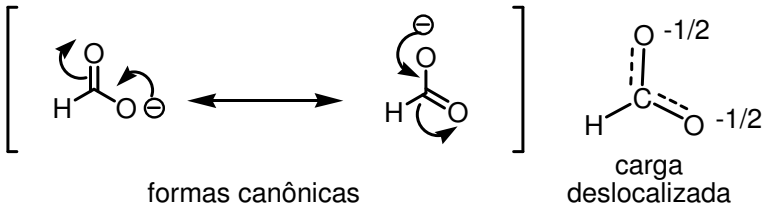


Figura 4.16

Chegamos à outra generalização importante: ***se a base conjugada de um ácido for um ânion e a carga estiver postada em átomos iguais, quanto mais deslocalizado for a carga deste ânion, mais estável é a base conjugada e mais ácido será o hidrogênio que lhe deu origem.***

Vamos a um terceiro caso, antes de praticarmos um pouco. Nas duas figuras abaixo mostramos os valores das entalpias de dissociação em fase gasosa para o etanol e o etanotiol (figura 4.17) e subseqüentemente para os ácidos halogênicos (figura 4.18).

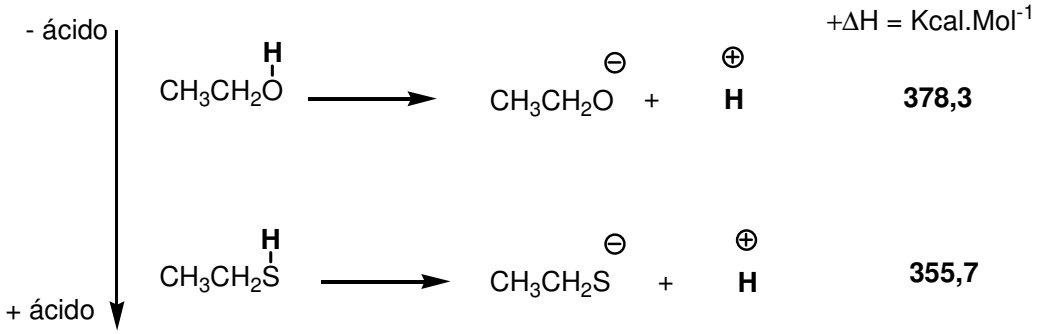


Figura 4.17

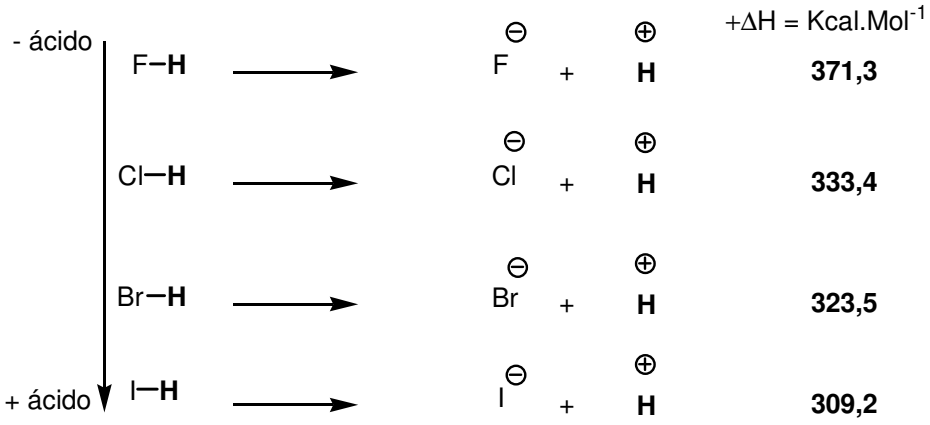


Figura 4.18

Podemos notar nestes dois casos, que a eletronegatividade do átomo onde o hidrogênio está postado não é o parâmetro dominante que comanda a força do ácido e sim o **tamanho do íon**. Assim, podemos enunciar mais uma generalização: ***quando o hidrogênio ácido estiver ligado em átomos do mesmo grupo da tabela periódica, quanto mais alto o nível na tabela periódica do átomo, mais ácido será o hidrogênio.***

Uma possível explicação para estes fatos experimentais está baseada em que a ***dispersão de carga estabiliza a molécula ou o íon e a definição de polarizabilidade.*** Quando comparamos átomos de mesmo período, os tamanhos entre os átomos são semelhantes e a eletronegatividade prevalece. Por outro lado, em átomos de períodos diferentes, ocorre uma modificação muito grande no tamanho atômico. Observe a figura 4.19 (à esquerda) e veja como o íon tioálcoolato é bem maior que o alcoolato (alcoolato é o anion do álcool). Devido a este tamanho, a ***carga negativa fica mais dispersa***, conferindo ***maior estabilidade*** a este ânion, em relação ao ânion alcoolato. Desta forma os tioálcoois em geral são significativamente mais ácidos que os álcoois. Uma análise semelhante pode ser feita para os ácidos halogênicos, no outro exemplo na figura 4.19 (à direita).

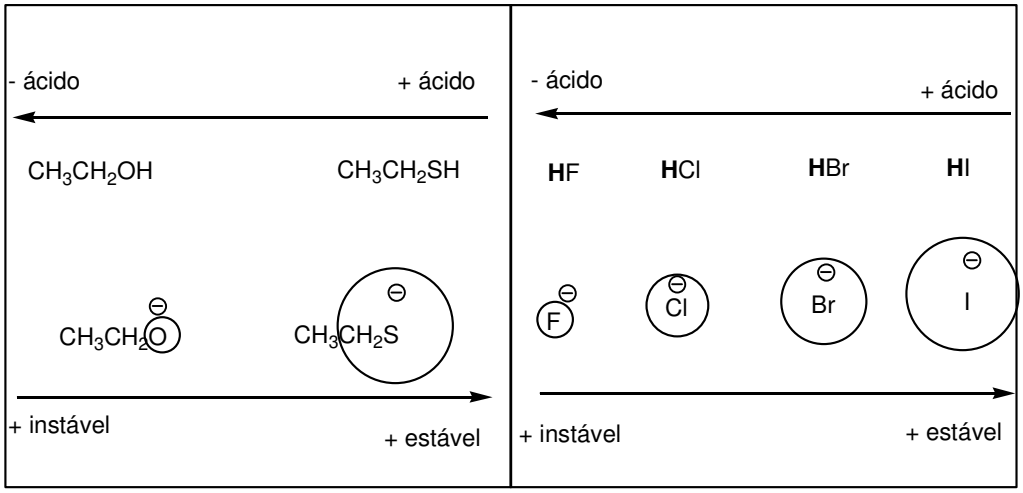


Figura 4.19

4.5-Acidez em solventes apolares.

Podemos considerar a análise qualitativa sobre a acidez em ***fase dissolvida por solvente apolares*** ou **pouco polares**, da mesma forma que fizemos na fase gasosa. Algumas generalizações e previsões da acidez de classes de hidrogênios serão feitas objetivando o estudante poder "avaliar" a acidez e basicidade relativas sem consulta de tabelas, que serão apresentadas somente na próxima seção.

1-Hidrogênios alocados em carbonos de hibridização ***sp*** são mais ácidos que em carbono ***sp²*** e estes mais ácidos que os em carbono ***sp³***, se não houver efeitos adicionais de ressonância (figura 4.20).

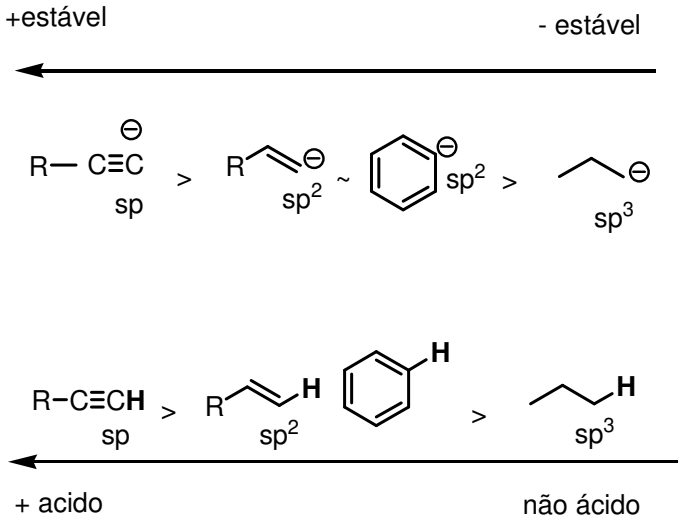


Figura 4.20

Neste caso a maior estabilidade do ânion (parte superior da figura 4.20) oriundo da desprotonação das substâncias mostradas na parte inferior da figura 4.20, ocorre devido ao maior **caráter s** dos carbonos. Lembre que ***o carbono sp tem 50% de caráter s***. Como o orbital s está mais próximo do núcleo, ele é um orbital mais penetrante, atraindo mais os elétrons para o núcleo. ***Quanto maior for caráter s, mais eletronegativo é o orbital atômico hibridizado, estabilizando melhor a carga negativa.*** Note na figura 4.21, que em nenhum dos ânions há o efeito de ressonância. devido a perpendicularidade dos orbitais.

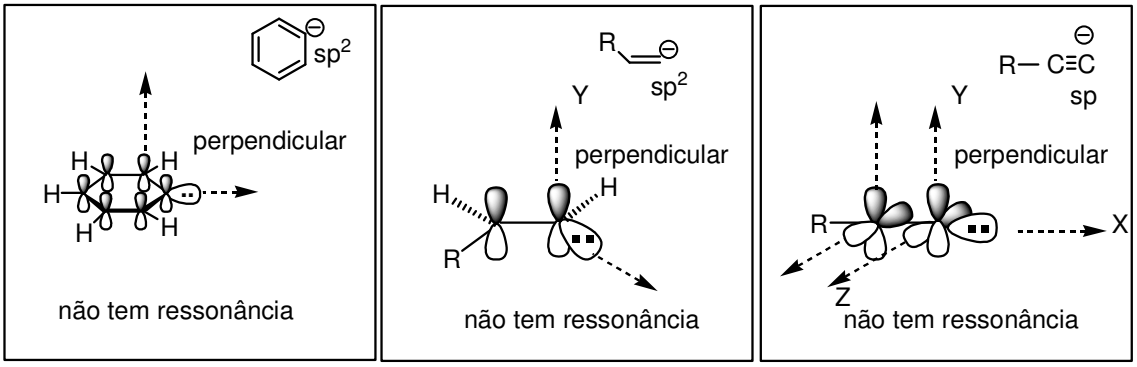


Figura 4.21

2- Caso haja possibilidade de ocorrer o efeito de **ressonância**, este ânion (base conjugada) será relativamente mais estável, e ácido que o originou, relativamente mais ácido. Note que no **propeno**, o hidrogênio **alílico** (no Csp^3) é mais ácido que o hidrogênio no carbono **vinílico** (no C sp^2) devido ao efeito da ressonância no ânion alílico. Observe na figura 4.22, que a coplanaridade entre orbitais é possível neste caso, favorecendo a ressonância.

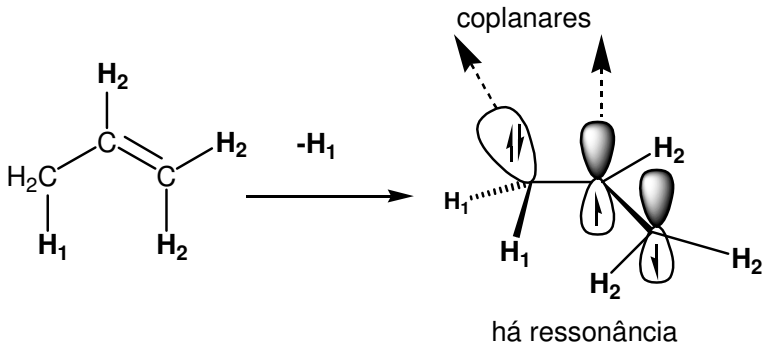


Figura 4.22

3-Se houver um hidrogênio em átomo de carbono, que esteja também ligado a um **grupo elétron-atrator** (**GEA**) por ressonância, este hidrogênio será mais ácido que no caso anterior. Note na figura 4.23, que a ressonância leva a formação de duas formas canônicas, sendo que uma delas "aloca" a carga negativa no átomo de oxigênio (que é mais eletronegativo que o carbono). Esta forma canônica é a que mais contribui para o híbrido de ressonância, tornando-o mais estável. Cabe destacar que o ***hidrogênio 2 (acílico) não é ácido***, pois sua abstração conduz a um ânion que não pode fazer ressonância.

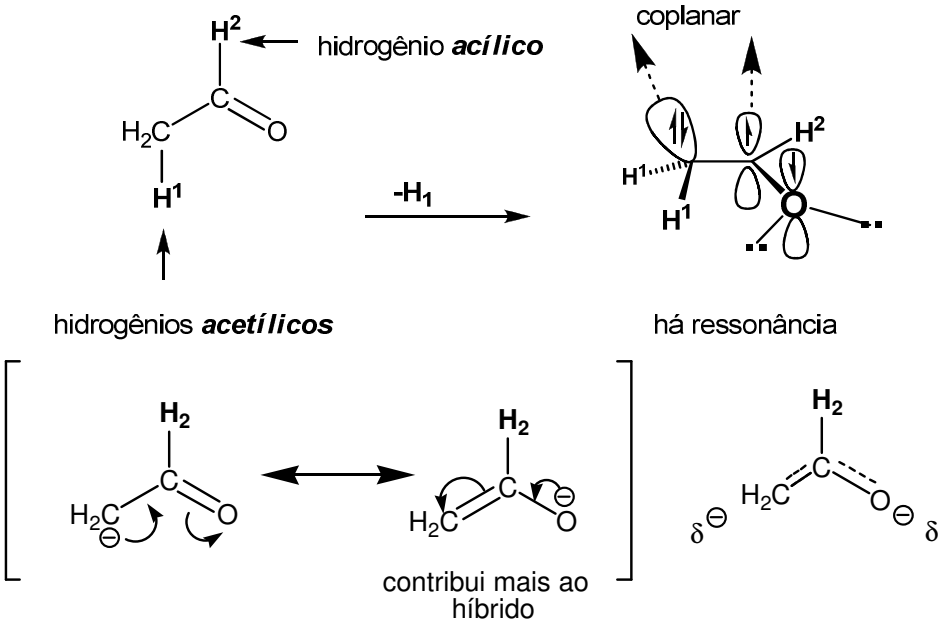


Figura 4.23

Exercício resolvido: porque a abstração do hidrogênio acílico do butanal não ocorre? Mostra geometricamente o motivo da proibição da interação de ressonância.

Resolução:

Note na figura 4.24, que a abstração de um hidrogênio acílico $\mathbf{H^2}$ conduz a um a base conjugada (ânion) cuja geometria do orbital atômico onde está alocada a carga negativa é perpendicular aos orbitais da ligação π, tornando o efeito de ressonância inexistente. Sendo um ânion localizado, este é **instável** e desta forma o H acílico que lhe origina é pouco ácido.

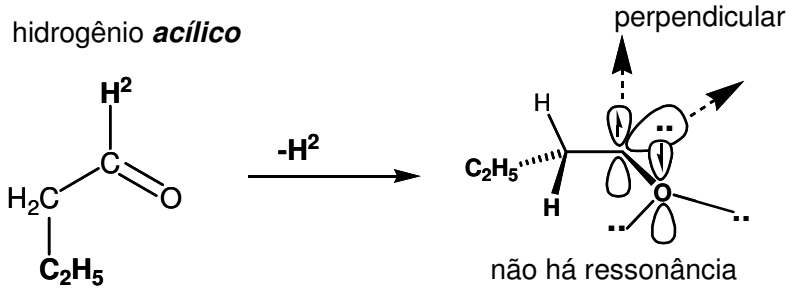


Figura 4.24

Exercícios resolvidos:

1- Preveja, em cada par de substâncias mostradas nas figura 4.25 e 4.26, a que deve ser a mais ácida. O hidrogênio mais ácido de cada molécula está **marcado** em negrito por razão didática. Explique a sua encolha, baseado na estabilidade da base conjugada dos ácidos.

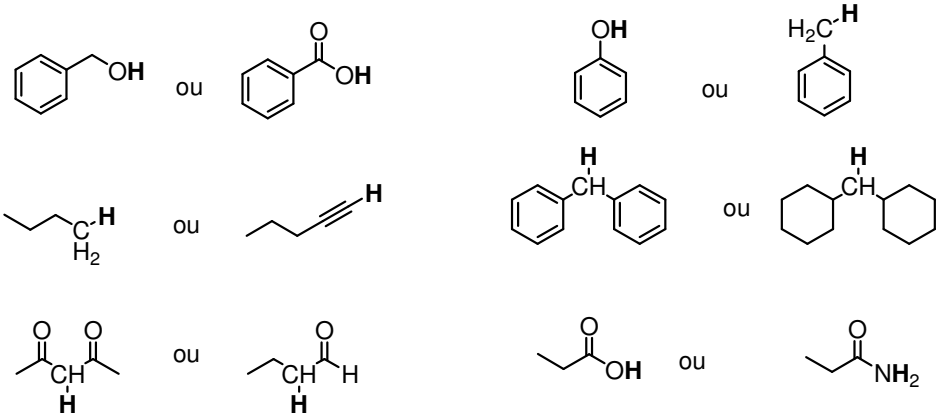


Figura 4.25

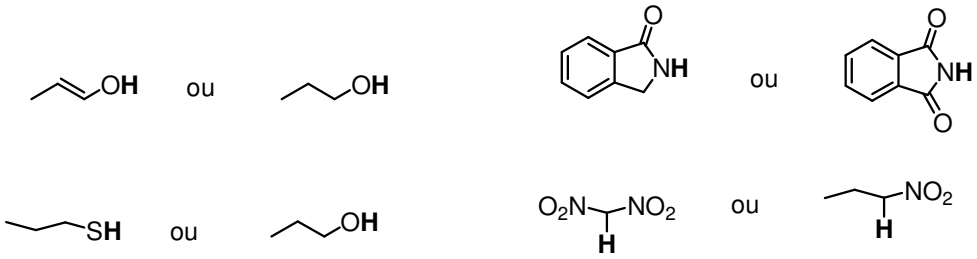
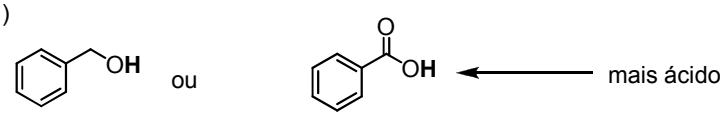


Figura 4.26

Resolução:

(1)



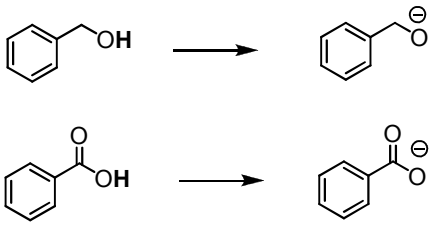
álcool benzílico

fenilmetanol

ácido benzóico

ácido fenilmetanóico

Vamos em todos os casos, analisar a **força do ácido** pela estabilidade da **base conjugada** deste ácido. A base conjugada é um ânion. Quanto mais a carga for estabilizada, mais estável será a base e conseqüentemente mais ácido é o ácido que lhe deu origem



Neste caso, os ânions estão em átomos de oxigênio. Entretanto o benzoato (base conjugada do ácido benzóico) é mais estável, pois tem uma carga deslocalizada por ressonância. Assim, o ácido mais forte é o ácido benzóico.

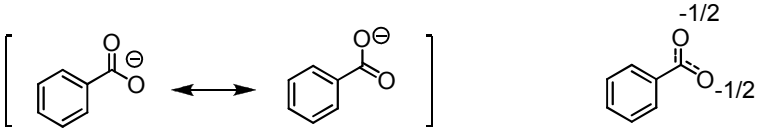
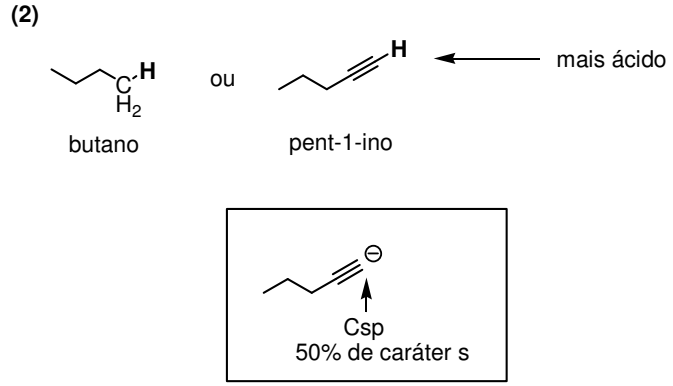


Figura 4.27



O ânion oriundo da desprotonação do pent-1-ino é mais estável que o ânion oriundo da desprotonação do butano. Isto ocorre devido ao **maior caráter s** do orbital onde a carga é alocada. Quanto maior o carater s, mais eletronegativo o carbono, estabilizando mais a carga. assim o pent-1-ino é o mais ácido

Figura 4.28

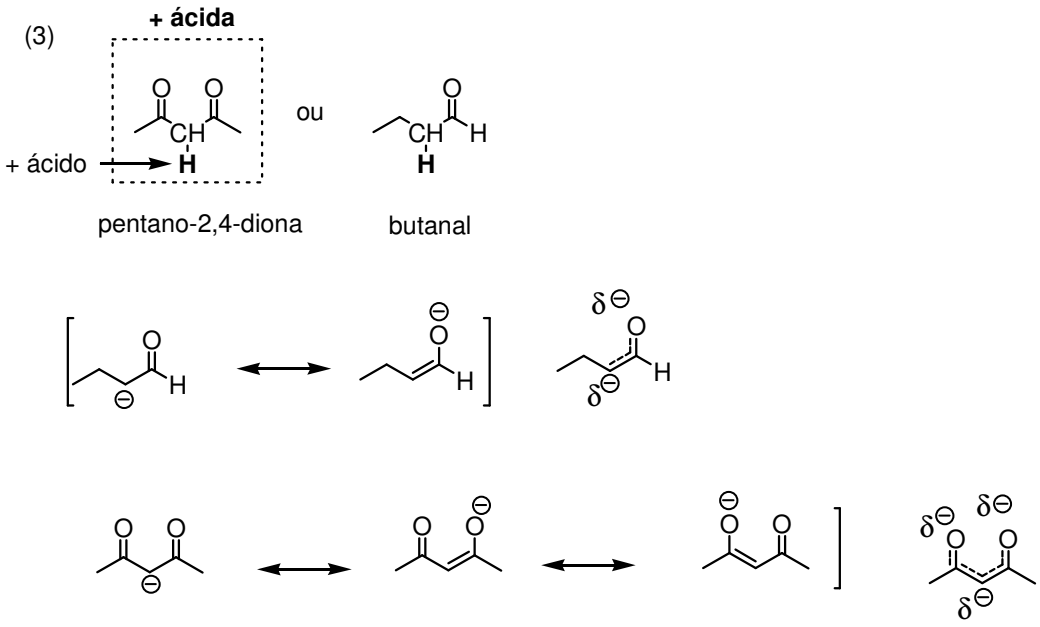


Figura 4.29

O hidrogênio assinalado da pentano-2,4-diona é o mais ácido. Isto ocorre devido a maior estabilidade do ânion gerado pela sua desprotonação, que é a sua base conjugada. Esta estabilidade se origina da maior dispersão de carga, originado das estruturas canônicas e o híbrido de ressonância, como mostrado acima.

(4)

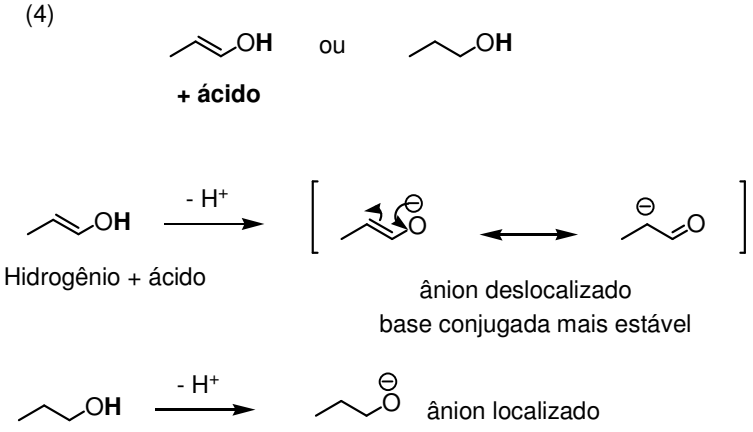


Figura 4.30

(5)

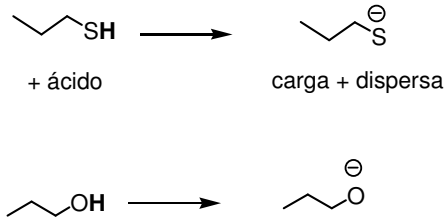


Figura 4.31

Devido ao enxofre ser do mesmo grupo do oxigênio e de período superior, ele apresenta um maior raio atômico. O ânion originado da desprotonação da função tioálcool tem a carga mais dispersa sendo mais estável que o ânion originado da desprotonação de álcoois.

(6)

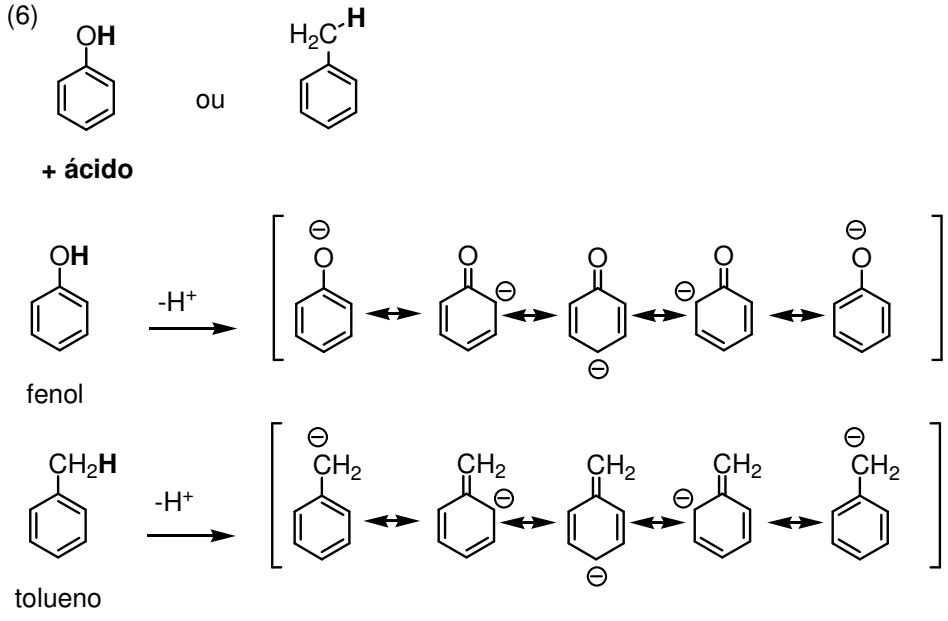
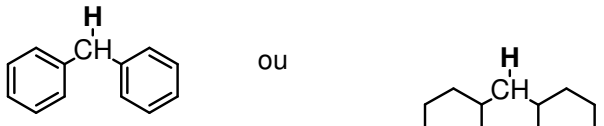


Figura 4.32

O ânion proveniente da desprotonação do **fenol** é mais estável. O número de formas canônicas escritas para ambos os ânions são iguais, mas nas estruturas canônicas escritas para o ânion fenolato, observamos duas onde a carga negativa está alocada em átomo de oxigênio. Sendo o oxigênio mais eletronegativo que o carbono, estas formas canônicas abaixam a energia do ânion.

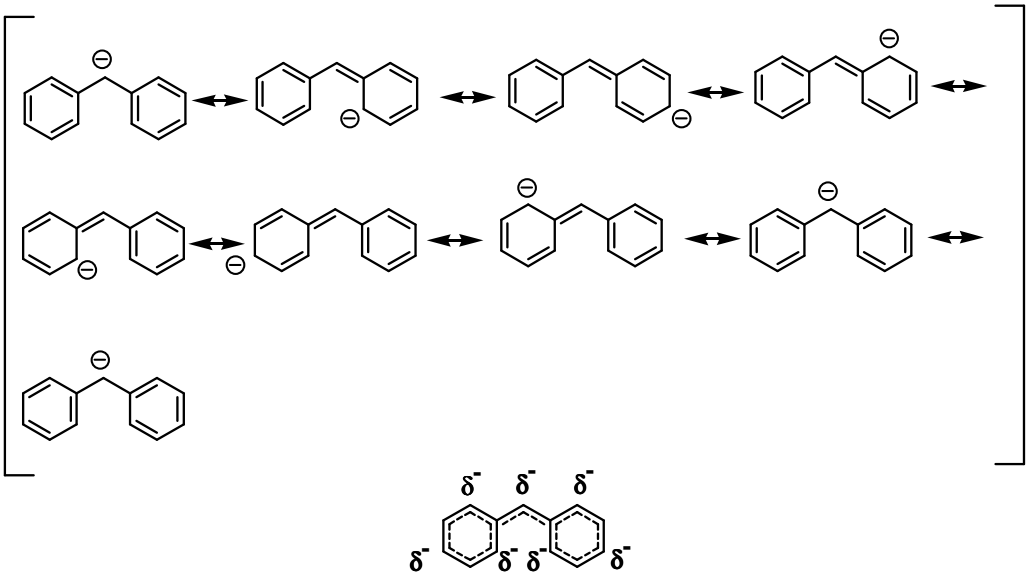
(7) difenilmetano ou dicicloexilmetano



+ ácida

Figura 4.33

A desprotonação do hidrogênio assinalado do difenilmetano conduz a uma base conjugada altamente deslocalizada (figura 4.34). Esta é bem mais estável que a base originada da desprotonação do dicicloexilmetano, onde a carga é completamente localizada.



Base conjugada com a
carga negativa deslocalizada

Figura 4.34

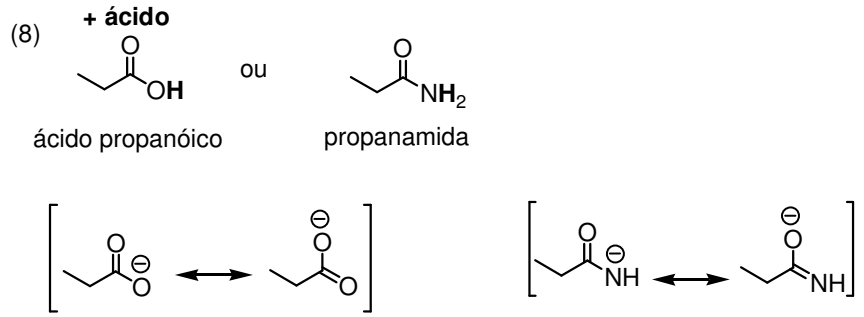


Figura 4.35

Neste caso, o número de formas canônicas é a mesma para os ânions provenientes das desprotonações do ácido propanóico e da propanamida. Entretanto, como a eletronegatividade do oxigênio é maior que a do nitrogênio, e estes átomos encontram-se no mesmo período da tabela periódica, a carga negativa é mais estabilizada no oxigênio.

(9) e (10) tente! Agora você fazer com segurança.

4.6- A posição do equilíbrio Ácido-Base via o pKa dos ácidos e ácidos conjugados.

A posição do equilíbrio da reação entre um ácido e uma base, pode estar deslocada na direção dos produtos ou na direção dos reagentes. Nos reagentes, nos posicionamos o **ácido** e a **base**. Nos produtos, posicionamos o **ácido conjugado** e **base conjugada**. Estas espécies estão todas correlacionadas, como podemos conferir no exemplo da reação entre o ácido benzóico e a água (figura 4.36).

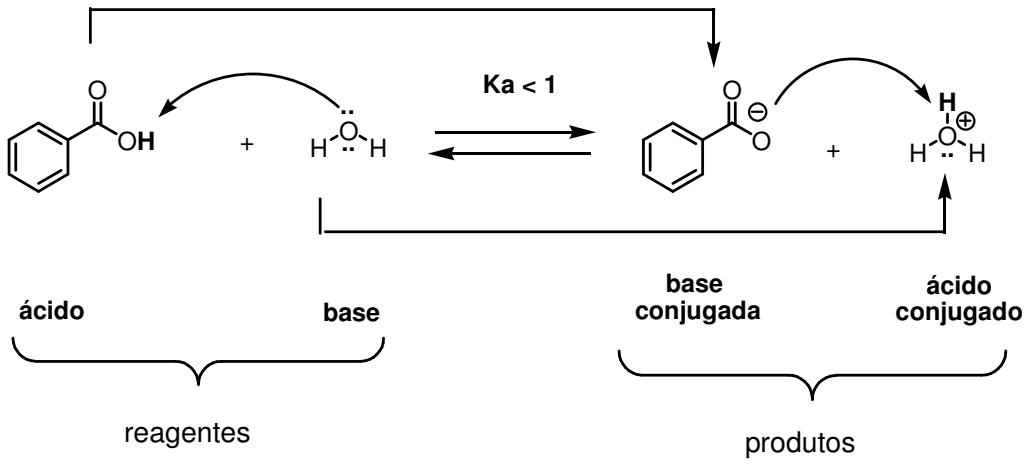


Figura 4.36

Observamos que o ácido benzóico não reage totalmente com a água, conduzindo ao **benzoato** e ao **íon hidrônio** em pequena quantidade (<1%). A sua constante de equilíbrio em água é de Ka = 0,000063 ou 6.3 x 10^{-5} e como **pKa = -log Ka**, o valor de **pKa = 4.2**. O valor de **Ka** e

pKa expressam o quanto a reação avança para a formação dos produtos. ***Quanto maior o valor de Ka mais ácida é a substância e quanto menor o pKa, mais ácida é a substância.*** Note que a relação entre Ka e pKa é logarítmica e pequenas variações de pKa podem corresponder a grandes variações na constante Ka. O valor de pKa é preferencialmente escolhido para expressar a "força" de um ácido.

Os valores de pKa de uma dada substância podem ser medidos por métodos analíticos, usando a **equação de Henderson-Hasselbalch**, mostrada na figura 4.37. Observe que ***o valor do pH no qual a concentração de ácido se iguala a da sua da base conjugada, é o valor do pKa deste ácido.***

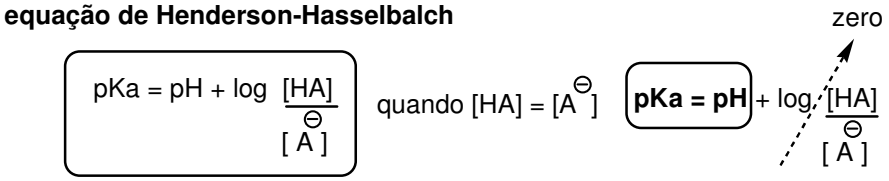


Figura 4.37

Desta maneira, diversas substâncias tiveram seus pKa medidos e tabelados, servindo como orientação para nossos estudos. Na tabela 4.1, a seguir, mostramos alguns destes valores de pKa para várias classes de substâncias.

Cabe destacar, que os valores apresentados nesta tabela não foram todos obtidos no mesmo solvente. Valores de pKa entre 0-14 podem ser obtidos em água com certa precisão. Valores de pKa acima de 14 são obtidos em solventes menos ácidos que a água, e extrapolados nesta tabela. Valores menores que 0, foram medidos em solventes menos básicos que a água e também extrapolados nesta tabela. Os valores são altamente satisfatórios para fins didáticos e previsões qualitativas de posição de equilíbrio.

Tabela de referência para força dos ácidos e bases conjugadas

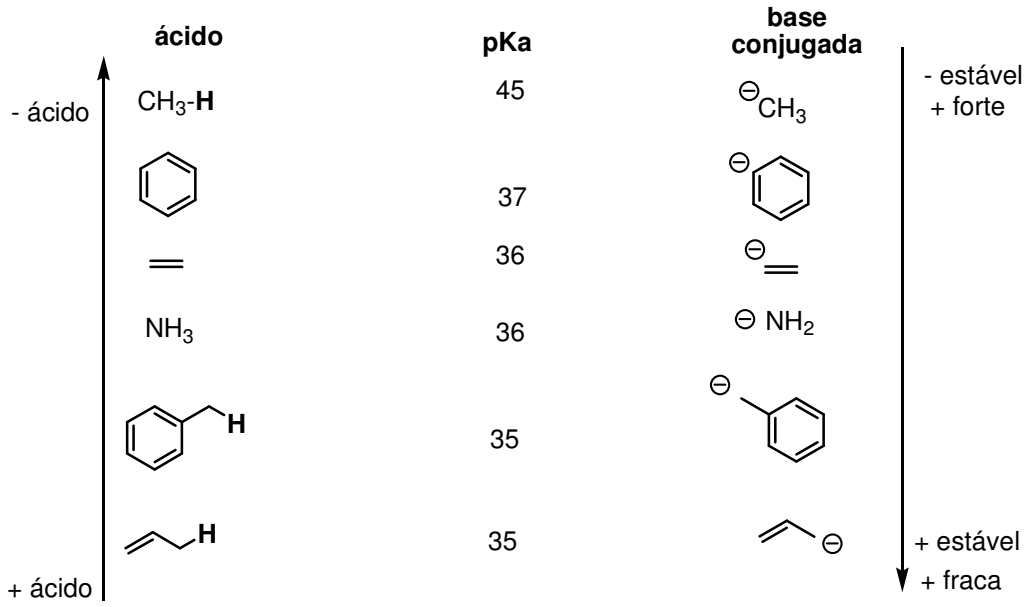


Tabela 4.1

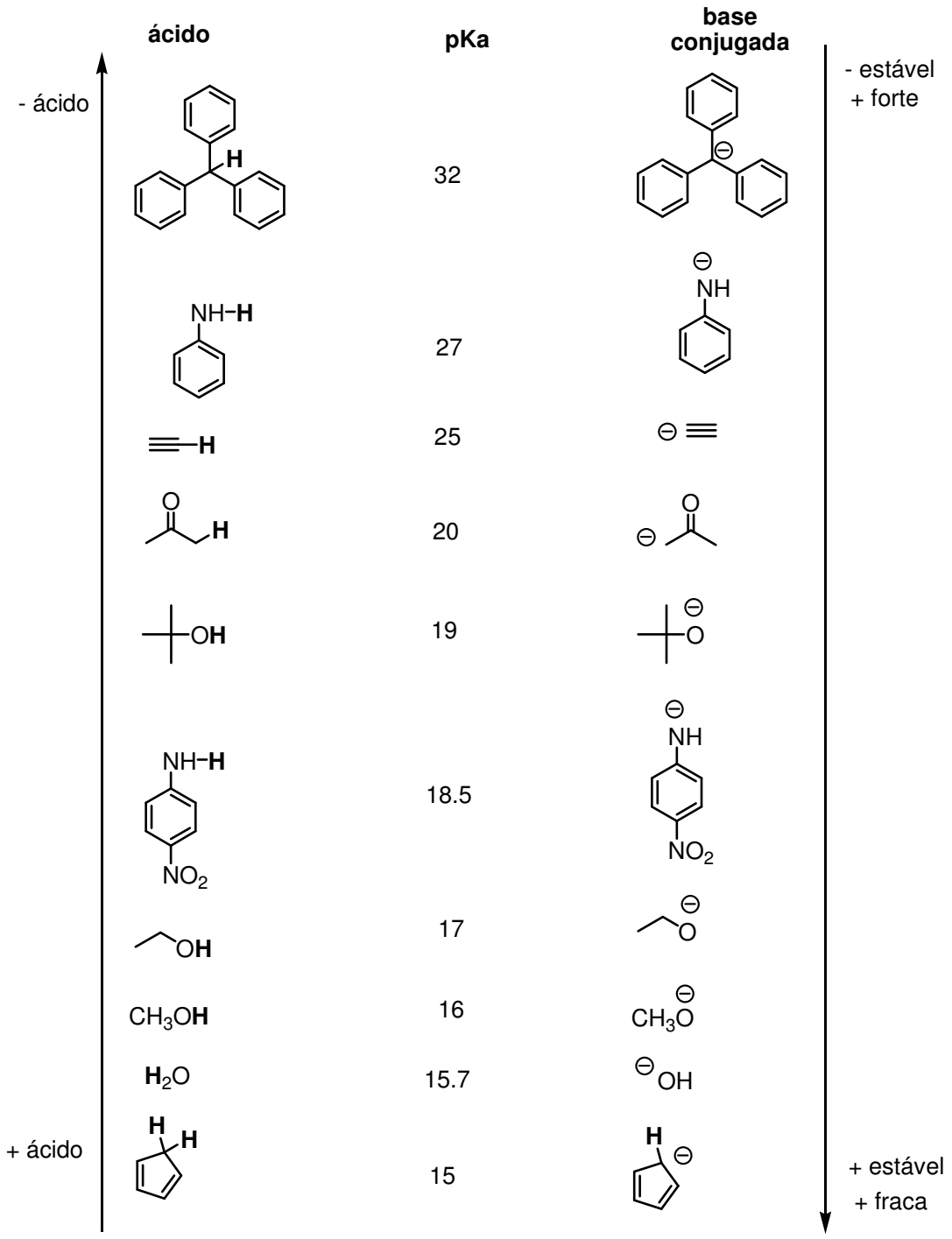


Tabela 4.1 (continuação)

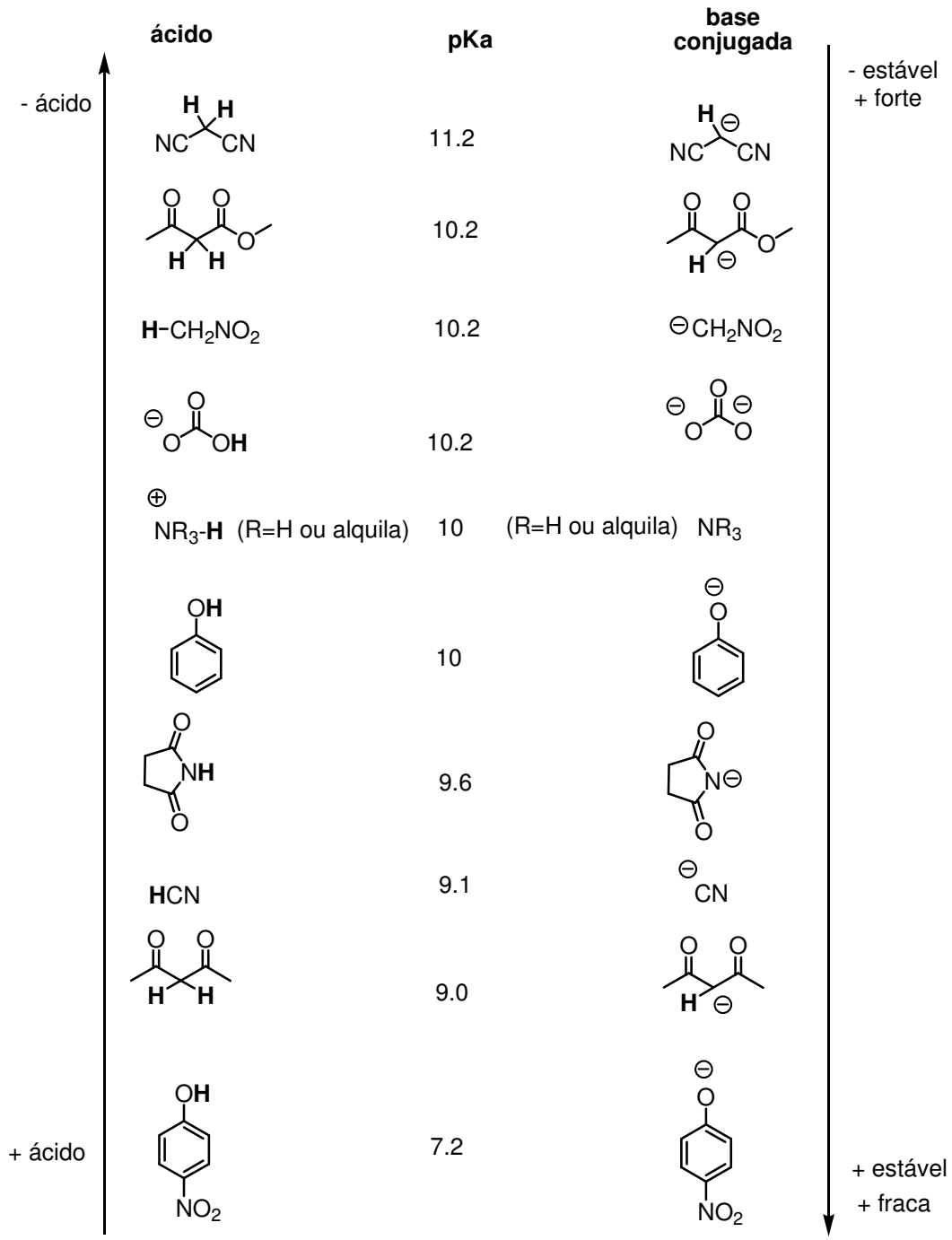


Tabela 4.1 (continuação)

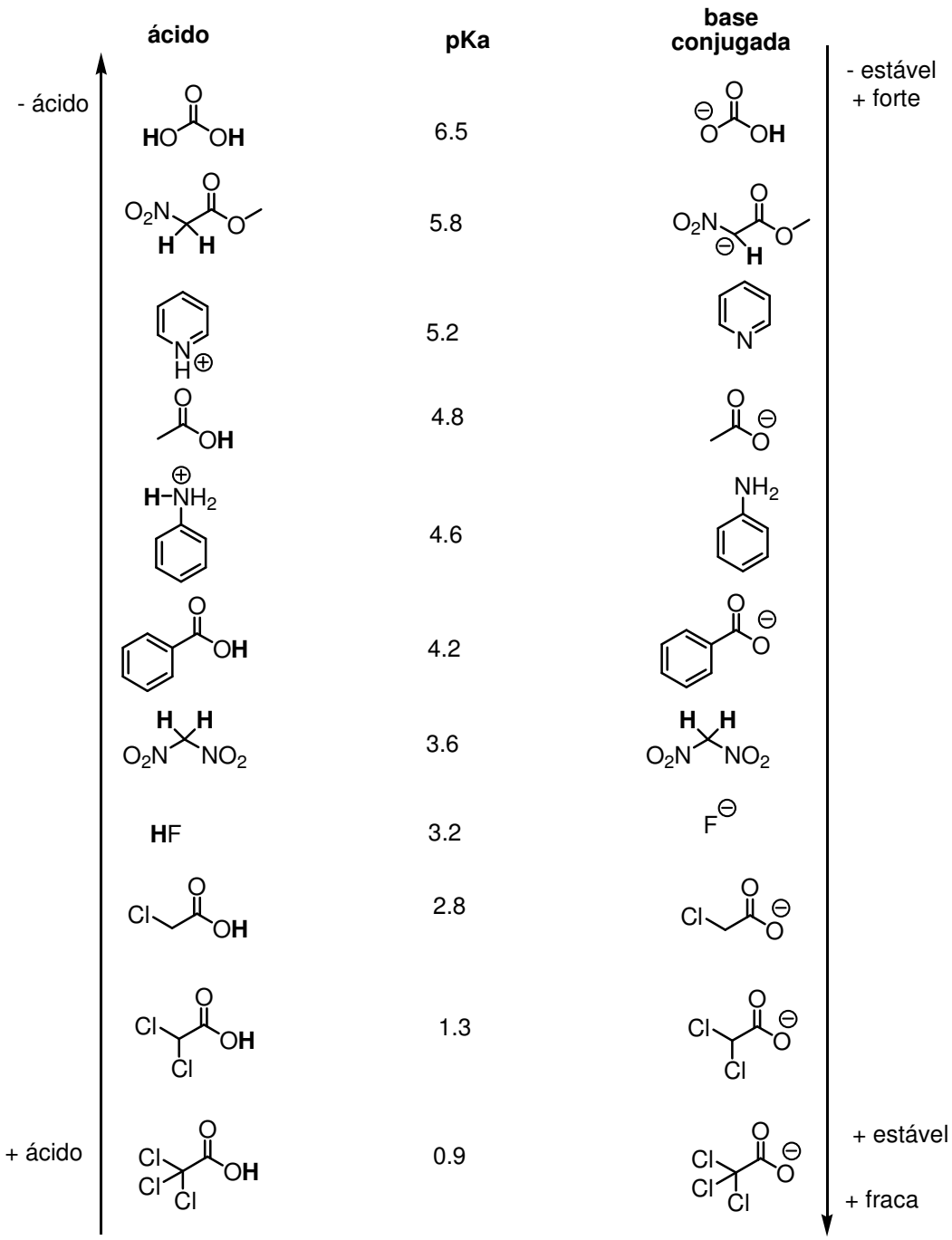


Tabela 4.1 (continuação)

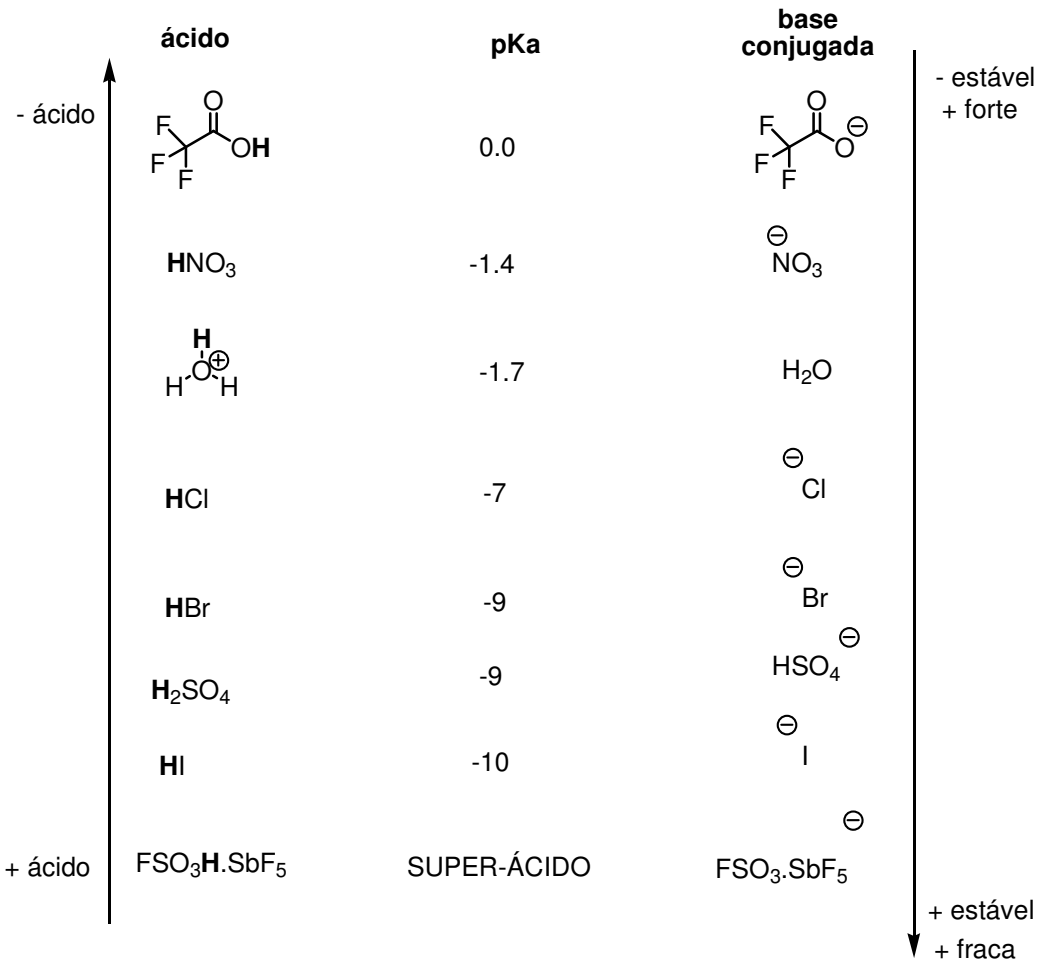


Tabela 4.1 (continuação)

Conhecendo os pKa dos ácidos e dos ácidos conjugados, podemos prever qual será a posição de equilíbrio de uma reação, baseado em que: ***em uma reação ácido base, a posição do equilíbrio sempre tende ao lado que tiver o ácido mais fraco , seja o ácido ou o ácido conjugado.***

Exercícios resolvidos.

1-Quais ácidos estarão mais dissociados em água: o HF ou o HCl?
A primeira coisa que se deve fazer sempre, para resolver um problema sobre as reações ácido base, ***é escrever o equilíbrio ácido base do problema***, denominando as espécies como ácido, base, ácido conjugado e base conjugada.

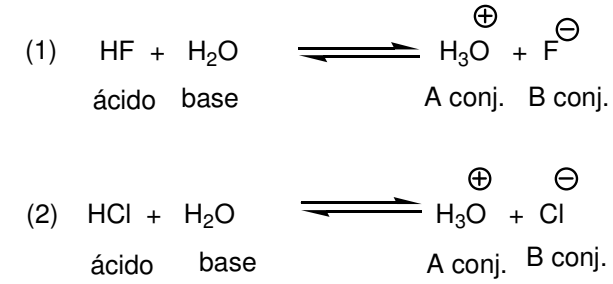
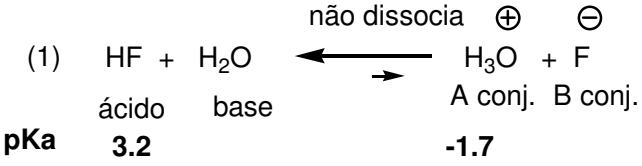


Figura 4.38

A seguir, escrevemos o pKa do ácido e do ácido conjugado das duas equações do problema, consultando a tabela fornecida neste livro. Comparamos a força do **ácido** e do **ácido conjugado** em uma determinada equação. ***O equilíbrio da reação estará deslocado para o lado do ácido mais fraco***. Na equação (1) temos o ácido fluorídrico, que é ácido mais fraco que o hidrônio (pKa HF = 3.2 > pKa H_3O^+ = -1.7), indicando que a reação não ocorre. Na segunda equação o HCl, que é mais ácido que o hidrônio, desloca o equilíbrio para os produtos, estando o HCl totalmente dissociado em água.



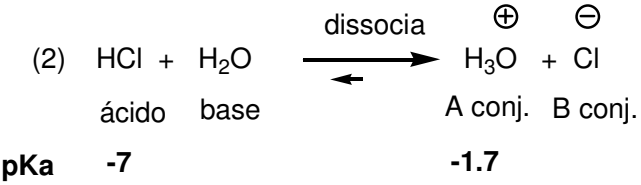


Figura 4.39

2-Podemos desprotonar totalmente a acetona com hidróxido de sódio? Se a resposta for não, qual base seria necessária para a sua desprotonação?

Repetindo o que foi dito, para resolver um problema sobre as reações ácido base é necessário escrever o equilíbrio ácido base do problema, denominando as espécies como ácido, base, ácido conjugado e base conjugada. Os hidróxidos de metais alcalinos serão escritos nos problemas, simplesmente como o íon hidróxido (OH^-), para simplificação das equações.

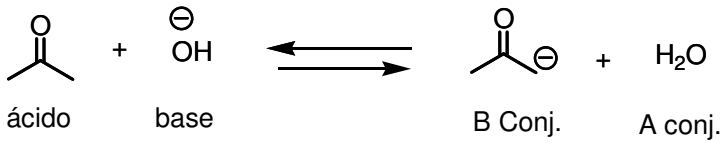


Figura 4.40

Em seguida, devem-se colocar os valores de pKa do **ácido** e do **ácido conjugado** consultando a tabela fornecida. Veja na figura 4.41, que o equilíbrio está deslocado para o lado dos reagentes e o íon hidróxido não é suficientemente forte como base para desprotonar totalmente a acetona.

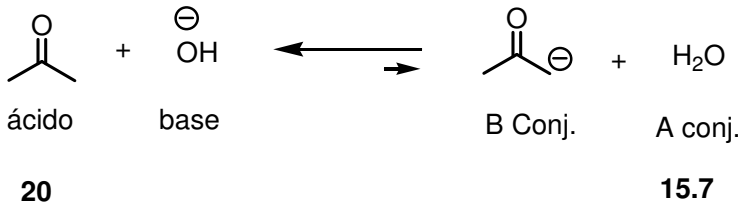


Figura 4.41

Percebemos no exercício, que o pKa do ácido conjugado deve ser maior (ácido mais fraco) que o pKa do ácido, para que a reação seja favorecida. Mais quanto? Vamos considerar neste texto que **se o pKa do ácido conjugado for 4 unidades de pKa maior que o pKa do ácido, a reação estará totalmente completa.** Note que se a base escolhida for o íon amideto (NH_2^-) o ácido conjugado será a amônia, que tem um pKa = 35 e é 10 unidades de pKa maior que o da acetona. O equilíbrio abaixo pode ser considerado totalmente deslocado para os produtos.

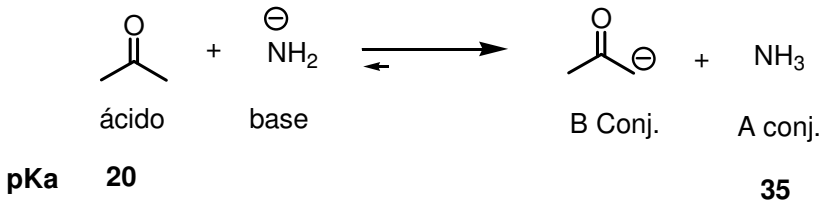


Figura 4.42

3-Escreva o produto principal entre o fenol e a piridina. Escreva também os produtos da reação entre do ácido benzóico com a piridina.

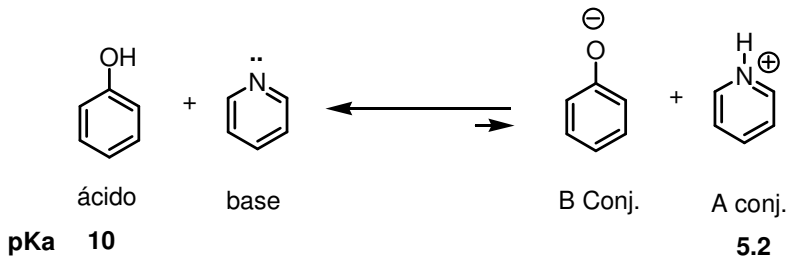
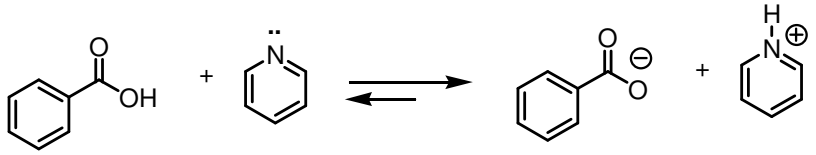


Figura 4.43

Não há formação detectável de produtos de reação, pois o equilíbrio fica totalmente deslocado para a posição dos reagentes. Por outro lado, na reação entre o ácido benzóico e a piridina, temos formação dos produtos mostrados na figura 4.44.



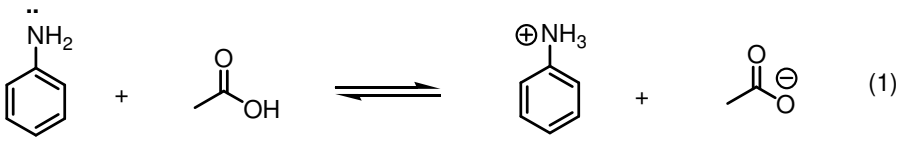
ácido base B Conj. A conj.

pKa 4.2 **5.2**

Figura 4.44

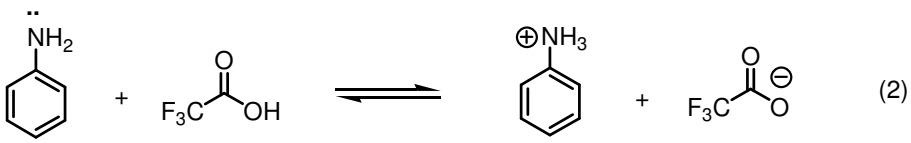
4- Para protonar totalmente a **anilina**, pode-se usar o ácido acético? E o ácido trifluoracético?

Podemos observar nos dados da figura 4.45, que o ácido acético protona parcialmente a anilina, o ácido trifluoracético a protona totalmente. Este é um exemplo prático de laboratório. O ácido trifluoracético é considerado um dos ácidos orgânicos mais fortes e usuais em química orgânica.



base ácido A conj. B conj.

pKa **4.8** **4.6**



base ácido A conj. B conj.

pKa **0** **4.6**

Figura 4.45

Exercícios Propostos:

1- Quais as bases que conseguem desprotonar álcoois comuns totalmente?

2-Quais os ácidos contidos na tabela, fortes o suficiente para protonar totalmente a amônia?

3- Em que solvente o ácido acético encontra-se totalmente ionizado: em água ou em amônia líquida?

4- Monte um equilíbrio ácido-base e estime se temos mais produtos ou reagentes no final da reação.

(a) pent-1-ino + NH_2^-
(b)butano + hidróxido de potássio.
(c)água + amônia
(d) *p*-NO_2-fenol + hidróxido de sódio.

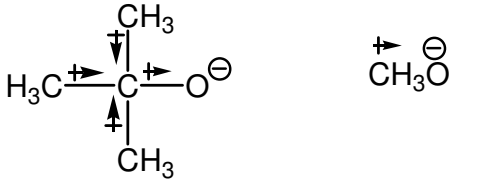
4.7.-A influência da energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) no equilíbrio ácido–base.

Como comentamos no início do capítulo, a avaliação da força **intrínseca** de um ácido ou de uma base em fase gasosa, é relativamente recente. Até o aparecimento das técnicas mais modernas de espectrometria de massas, as avaliações das forças de ácidos e bases eram medidas totalmente em solução. Assim, os pesquisadores propuseram suas hipóteses sobre "o porquê" da força dos ácidos e bases, destacando somente os efeitos estruturais intrínsecos, desprezando a enorme influência dos solventes na acidez e basicidade dos compostos orgânicos. Cabe destacar, que a energia de solvatação em água pode variar entre 200-400KJ/Mol, sendo em alguns casos o efeito principal que confere a força de um ácido ou uma base. Após a compreensão exata do que ocorre em fase gasosa, onde não há nenhuma solvatação ocorrendo, sendo o efeito realmente molecular intrínseco, podemos entender melhor o que ocorre na fase aquosa e a importância da energia livre de solvatação (ΔG_{solv}). O tema é muito vasto e ainda não devidamente explorado. Iremos neste presente texto, apresentar a semente deste enorme *árvore* que está nascendo.

Vamos exemplificar o discorrido na série dos álcoois.

Consultando a tabela de pKa fornecida neste livro, vemos que o terc-BuOH (pKa = 19) é menos ácido que o metanol (pKa=16). Como explicar esta diferença? Até meados da década de 80, considerava-se que a metila seria um doador de elétrons, por efeito polar, para o oxigênio negativo do alcoolato (figura 4.46) tornando-o com a carga mais concentrada e desta forma uma base conjugada mais forte. Conseqüentemente esta base seria oriunda de um ácido mais fraco. De acordo com esta hipótese, o terc-butóxido seria uma base mais forte que o metóxido, justamente por causa das três metilas doando elétrons para o oxigênio.

hipótese até os meados de 1980



+ instável
Base + forte

base + fraca

Figura 4.46

Note que esta hipótese é totalmente **intrínseca**, e não comenta a importância do solvente (água neste caso) na força ácida destes álcoois, mesmo que a medida tenha sido feita em água! E aí que estava o engano...

Mais recentemente, ***medidas de acidez destes álcoois em fase gasosa comprovaram que o terc-BuOH é mais forte que o metanol, inversamente o observado em fase aquosa.*** E agora? A hipótese que as metilas doam elétrons para um centro rico em elétrons "cai por terra", pois se isto ocorresse realmente, o terc-BUOH deveria ser também menos ácido que o metanol em fase gasosa, o que experimentalmente não é observado.

Na fase gasosa, o terc-BuOH é mais ácido que o metanol, justamente pelo fato das metilas poderes espalhar mais os elétrons sobre a molécula, causando dispersão molecular de carga, que estabiliza esta base conjugada. Como a base conjugada do terc-BuOH é mais estável, ele é mais ácido na fase gasosa (figura 4.47).

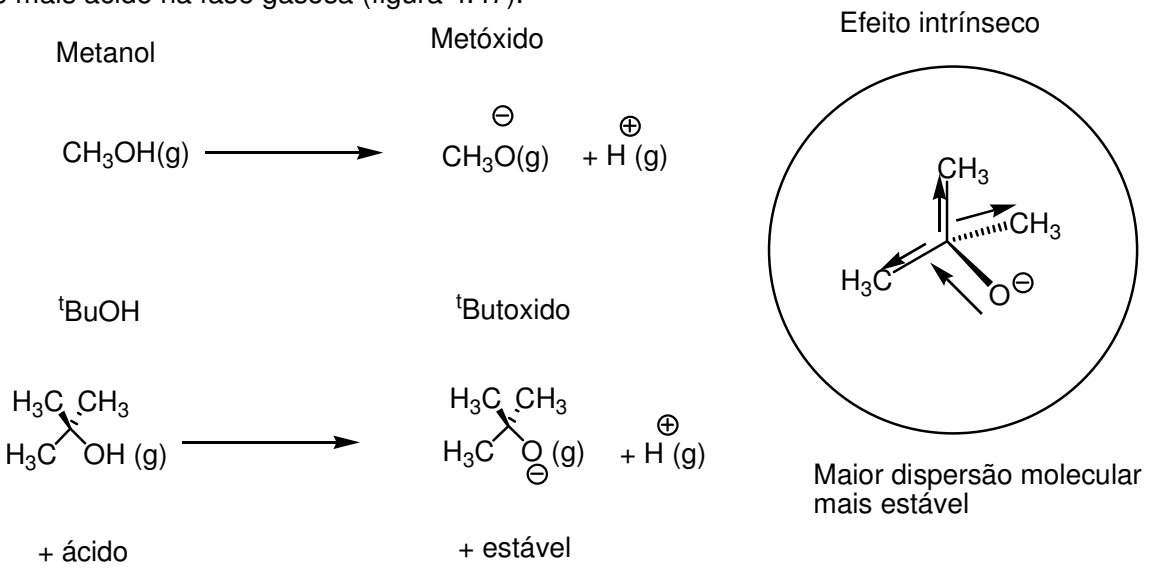


Figura 4.47

E em meio aquoso, porque há a inversão de forças de acidez relativas entre o metanol e o terc-BuOH?

Na verdade, em água, o terc-BuOH é mais fraco que o metanol, porque há uma ***solvatação seletiva*** mais eficiente pelas moléculas de água sobre o metóxido, devido ao seu pequeno volume e ***menor impedimento estérico*** desta base conjugada, quando comparada com ao volumoso terc-Butóxido. Sendo a base conjugada terc-Butóxido relativamente mais forte, devido a pouca solvatação, o terc-BuOH é mais fraco que o metanol (figura 4.48).

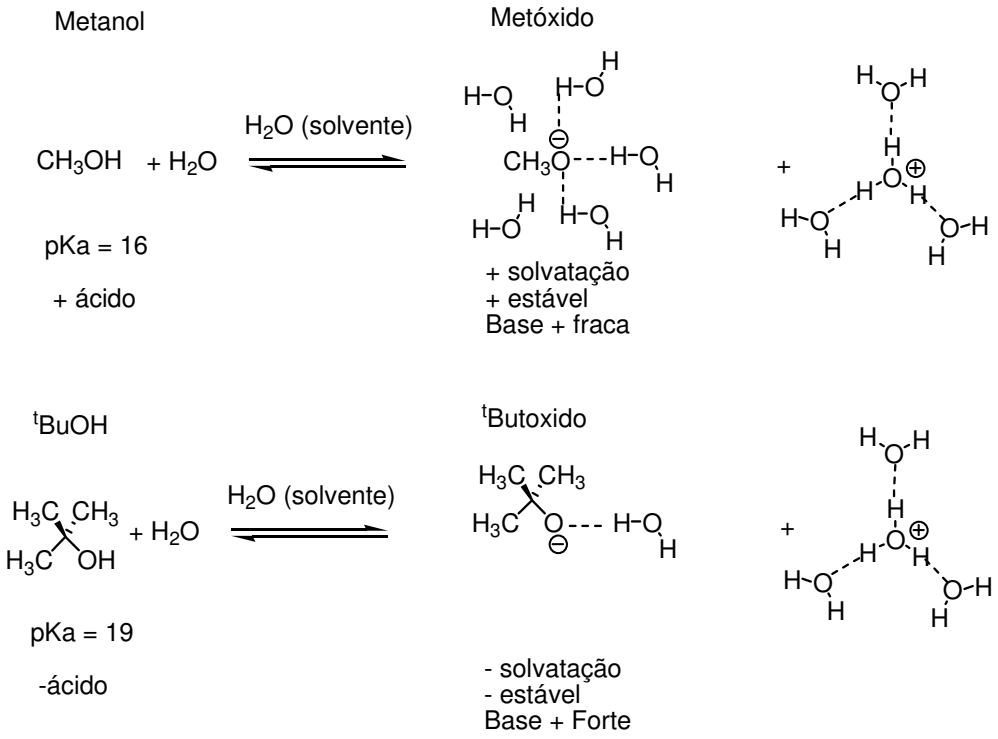


Figura 4.48

Cabe destacar, que o efeito de solvatação é muito importante, quanto maior a constante dielétrica do solvente. Caso a reação estudada de ácido base seja efetuada em solventes de baixa constante dielétrica, análises puramente moleculares intrínsecas podem ser feitas, uma vez que a fase gasosa tem teoricamente uma $\varepsilon = 0$.

Para uma análise mais aprofundada sobre este tema, consulte o livro Acidos e Bases em Química Orgânica, Costa, Ferreira, Esteves & Vasconcellos, Editora Bookman, Porto alegre, 2005.

Capítulo 5: Classificação geral das reações orgânicas & Noção de mecanismo de reação

5.1-Introdução

Reações químicas, em resumo, consistem na **modificação molecular** de uma substância para uma outra, oriunda da transferência de elétrons e a modificação das posições relativas dos núcleos. Estas transformações químicas acontecem tanto em meio natural (como as reações biológicas em organismos vivos) ou condições artificiais (planejadas em laboratórios). A **termodinâmica** nos ensina que uma reação pode acontecer tanto para a formação de produtos mais estáveis (reações exergônicas) como também para a formação de produtos menos estáveis (reação endergônica). A tendência natural, como vimos nas reações do tipo ácido-base, no capítulo 4, é a formação dos produtos mais estáveis. Entretanto, dependendo das condições da reação escolhidas (concentração dos reagentes, temperatura, pressão, solvente) podemos "forçar" a obtenção de produtos menos estáveis. A **cinética química**, por sua vez, nos informa sobre a **velocidade das reações**. Note, por exemplo, que a combustão do papel (celulose) para $n CO_2 + n H_2O$ é altamente favorável termodinamicamente (ΔG = (–) exergônica) mas o livro que você está lendo agora não está pegando fogo! Assim, para que uma reação aconteça, não é só necessário que seja termodinamicamente favorável, mas também que a energia necessária para que ela aconteça (chamada de energia de ativação = E_a ou energia livre de Gibbis de ativação= $\Delta G^{\neq}$) esteja presente no meio reacional. A **energia de ativação (E_a)** é definida pela diferença entre a energia dos reagentes e o **estado de transição** (E.T.), comumente chamado de **complexo ativado**. ***Um estado de transição é um ponto máximo de energia que ocorre durante uma coordenada de reação***. No caso da combustão, a E_a necessária para que a reação ocorra é o fogo. Vejamos o exemplo das reações genéricas a seguir.

A reação 1 (figura abaixo) é uma reação **termodinamicamente favorável** (exergônica) e a **constante de equilíbrio** (K) é maior que 1. Por outro lado a reação 2 é uma reação **termodinamicamente desfavorável** (endergônica) e a constante de equilíbrio K é <1. Entretanto as constantes de equilíbrio não tem nenhuma relação com a **velocidade** que as reações atingem os seus respectivos pontos de equilíbrios reacionais. Como a reação 1 tem uma **energia de ativação** (E_a) maior que a E_a da reação 2, a velocidade da reação 2 é maior que a da reação 1 (figura 5.1).

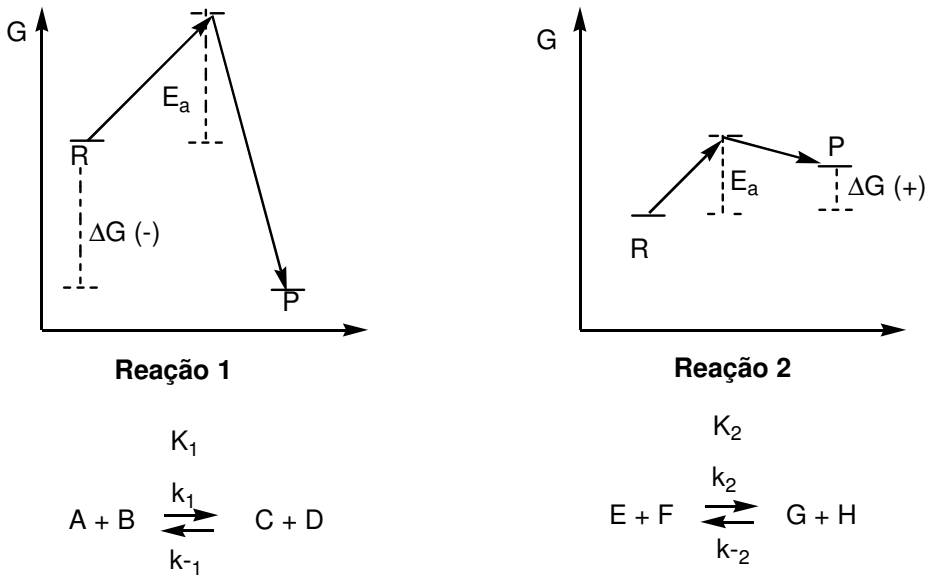


Figura 5.1

Desta forma, ***quanto menor a E_a de uma dada reação maior será a velocidade para a reação atingir o equilíbrio dinâmico, sendo esta a velocidade de reação.***

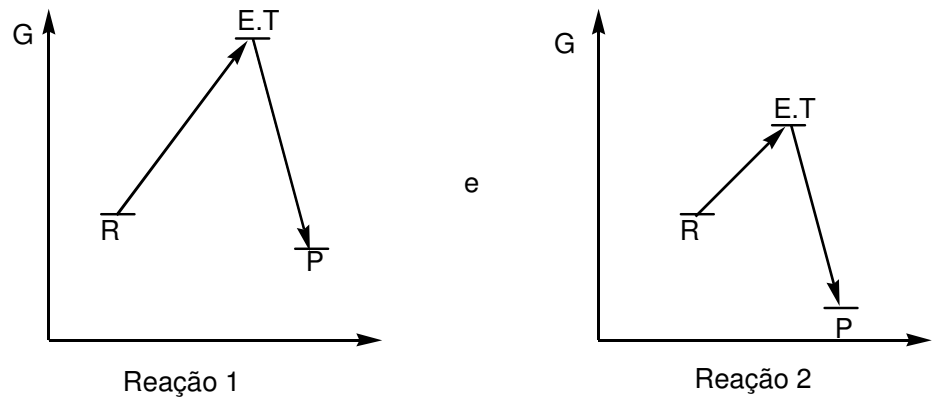
RESUMINDO: K = constante de equilíbrio = extensão da reação para produtos e reagentes.
k = constante de velocidade = define a velocidade de uma reação atingir o ponto de equilíbrio.

Figura 5.2

Como exemplos podemos destacar a combustão, como um modelo da reação 1 (Figura 5.1, a esquerda), que é altamente exergônica, mas com alta energia de ativação; e a reação 2 (figura 5.1, a direita) seria uma reação tipo ácido-base entre o ácido acético e a água, que ocorre em alta velocidade (instantânea) mas dissocia-se pouco, por ser endergônica.

Exercícios resolvidos: em cada par de reações genéricas mostradas na figura 5.2, diga quem é a mais rápida e a que ocorre em maior extenção, levando a maior quantidade de produtos.

(1)



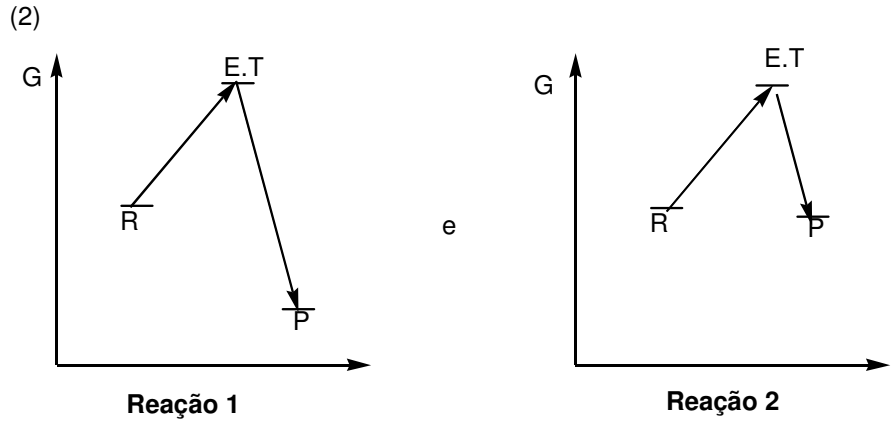


Figura 5.2

Resolução:

(1) Reação 2 é mais rápida que a reação 1. A reação 2 conduz a mais produto.
(2) Reação 1 e 2 têm velocidades iguais, mas a reação 1 conduz a mais produto.

5.2- Intermediários de reação *versus* Estados de Transição.

Uma reação química pode, em alguns casos, acontecer em uma **única etapa**, com o choque entre as moléculas, rompimento e formação de ligações acontecendo tudo ao mesmo tempo, de forma **sincronizada** (**concertada**). Neste caso **não é possível a detecção de espécies intermediárias durante a reação** (figura 5.3). Muito mais comum é o caso de várias reações, que acontecem em mais de uma etapa, sendo nestes casos possível detectar **intermediários de reação**. Um intermediário de reação é uma espécie (molécula ou íon) formada durante o curso da reação e normalmente detectada por metodologias analíticas sofisticadas, como a espectrometria de massas, a ressonância magnética, entre outras técnicas. Normalmente, ***um intermediário é uma espécie altamente reativa***, devendo se comparar o termo **estabilidade de intermediários *de forma relativa.*** Na química orgânica, os três mais comuns intermediários de carbono são os **carbocátions** os **carbânions** e os **radicais livres**. Estes são formados durante a reação, mediante clivagens da ligação entre o carbono e outro átomo, de forma **Homolítica** ou **Heterolítica**. Na primeira figura 5.4 a , mostramos as clivagens entre dois átomos genéricos A e B e na figura 5.5 , nos substratos particulares carbônicos.

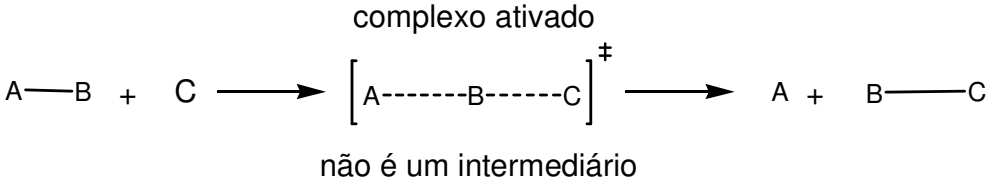


Figura 5.3

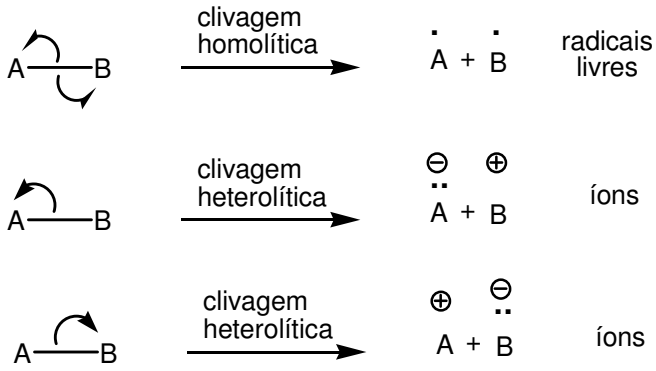


Figura 5.4

Clivagens homolíticas ocorrem com a cisão no meio da ligação e distribuição de um elétron para cada átomo, levando a formação de **radicais livres**. Estas espécies são neutras, mas altamente reativas. Nas clivagens Heterolíticas, podemos temos a formação de dois íons, um ânion e um cátion. Os elétrons vão se alocar preferencialmente nos átomos A ou B, dependendo das eletronegatividades destes átomos. Quando a clivagem heterolítica ocorre em ligações C-X (consideremos X=H, Halogênios, oxigênio ou outros átomos) temos a formação de **carbocátions** (quando os dois elétrons "partem" com o átomo X e o carbono fica com um orbital vazio) ou **carbânions** (quando os elétrons ficam alocados no carbono). Caso tenhamos clivagem homolítica, o carbono fica com 7 elétrons, sendo 1 elétron desemparelhado, e este tipo de intermediário é chamado de **radical livre**.

Como comentamos anteriormente, estes intermediários podem se formar durante uma reação orgânica, se tiver uma energia relativamente baixa. Assim, para os **carbocátions**, que são espécies muito **elétrons-deficientes**, grupos R que possam doar elétrons com "mais facilidade" irão estabilizar este intermediário, tornando a sua formação durante a reação, um processo possível. Por outro lado, os **carbânions**, que são espécies altamente "ricas em elétrons", ficam mais estáveis quando grupos R que podem facilmente retirar elétrons são empregados. Os **radicais livres** são mais estabilizados por grupos **elétron-doadoras**, mais em menor proporção que o carbocátion.

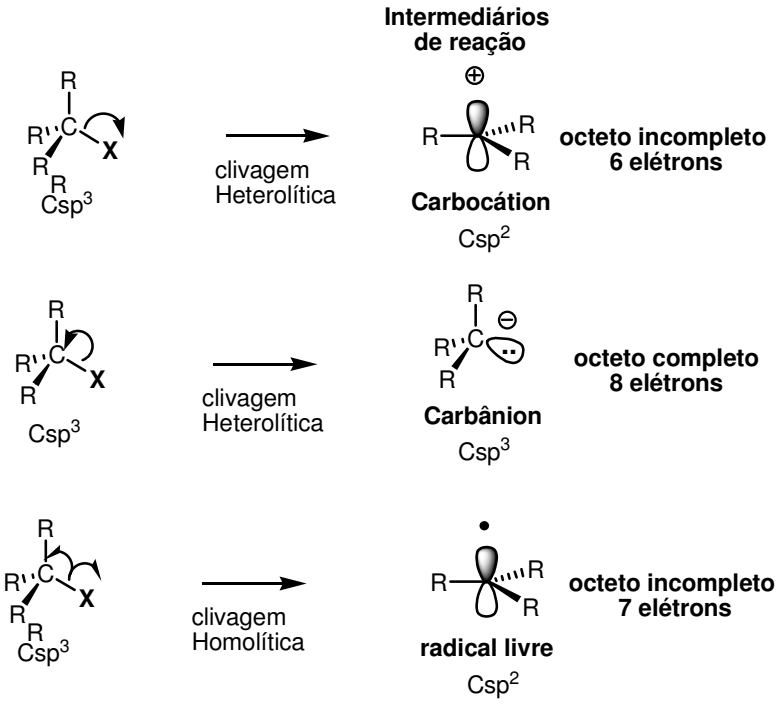


Figura 5.5

Alguns dados quantitativos são pertinentes de serem apresentados, objetivando a compreensão dos efeitos que estabilizam relativamente os carbocátions e os carbânions. Vejamos os dados mostrados na tabela 5.1. Note nesta tabela, que a energia de ionização é sempre positiva (endergônica). Como as energias mostradas na tabela é a necessária para que uma molécula neutra atinja o intermediário carbocátion, quanto mais estável for o carbocátion menor será a energia da tabela. Assim, ***quanto menos endergônica (menor o valor de energia positiva) for necessária para que ocorra a ionização, mais estável é considerado o carbocátion.***

$R_3C\text{-}H \rightarrow R_3C^+ + H^-$ (fase gasosa)

	R_3C+	Kcal/Mol
1	CH_3^+	+314.6
2	$CH_3CH_2^+$	+276.7
3	$(CH_3)_2CH^+$	+249.2
4	$(CH_3)_3C^+$	+213.9
5	$C_6H_5^+$	+294
6	$C_6H_5CH_2+$	+238
7	$CH_2=CH^+$	+287
8	$CH_2=CHCH_2+$	+256

Tabela 5.1

Vamos tecer alguns comentários sobre os dados mostrados nesta tabela. Inicialmente observamos que a ordem de estabilidade relativa dos carbocátions é de $(CH_3)_3C^+ > (CH_3)_2CH^+ >$

$CH_3CH_2^+ > CH_3^+$ (terciário mais estável que secundário, mais estável que primário e bem mais estável que o cátion metila. Mesmo que estes dados tenham sido obtidos em fase gasosa, a **ordem de estabilidade relativa** se mantêm em solução. Na verdade, ***nunca foi detectado um cátion metila como intermediário em solução nem carbocátions etila. Desta forma não devemos escrevê-los durante nossas propostas de mecanismo de reação!*** Por outro lado,é comum a "observação" do cátion terc-butila em solução. O cátion isopropila só é detectado em condições muito especiais, não sendo normalmente "observado". A explicação da crescente estabilização dos carbocátions pela substituição do átomo de hidrogênio pelo grupo metila pode ser feita considerando a teoria de valência (VB) que prediz a possibilidade de uma interação favorável estabilizante entre uma ligação **σsp^3-s** do grupo metila com o orbital vazio do cátion, conduzindo ao fenômeno da **hiperconjugação**. A teoria do dos orbitais moleculares em alto nível computacional, foi recentemente usada para calcular a geometria mais estável (ou menos instável!) do **cátion etila** e pode-se comprovar o caráter disperso da carga positiva neste carbocátion (figura 5.6).

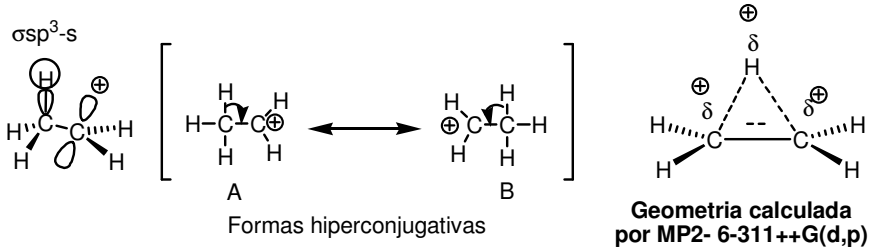


Figura 5.6

Assim: ***quanto mais metilas estiverem ligadas ao carbocátion, mais relativamente estável ele será.***

Um outro dado importante a destacar é a relativa estabilidade do carbocátion primário benzílico (veja tabela 5.1, no número 6) e o alílico (veja tabela 5.1, número 8). Estes carbocátions primários têm estabilidades semelhantes à carbocátions secundários, devido ao ***caráter deslocalizado pelo efeito de ressonância***, que já discutimos em detalhes no capítulo 1. Por outro lado, os carbocátions fenílico e vinílico (5 e 7 da tabela 5.1) não são relativamente estáveis, devido à impossibilidade de ocorrer o efeito da ressonância nestes cátions, devido à ortogonalidade entre os orbitais atômicos (figura 5.7).

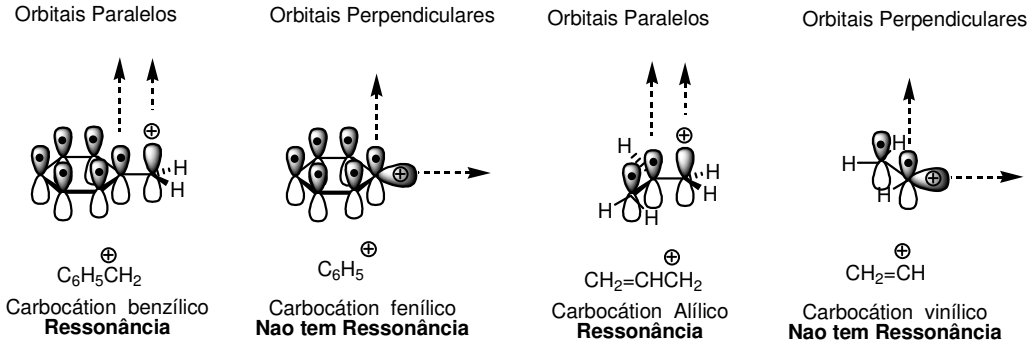


Figura 5.7

A influência de alguns grupos elétrons-atratores ou elétrons-doadores por **efeito polar** (diferença de eletronegatividade) ou por **efeito de ressonância** (elétrons não ligados ou elétron π) ao carbocátion e ao carbânion já foram avaliados. Na figura 5.8, mostramos quantitativamente, em Kcal/Mol, que um cátion metila CH_3^+ fica mais estável quando um dos hidrogênios **H** é substituído pelo outro átomo ou grupo de átomos. Por questões didáticas, conferimos a **energia relativa** do cátion metila = zero e os valores das energias dos outros cátions são negativas por serem mais estáveis que a energia do cátion metila (figura 5.8).

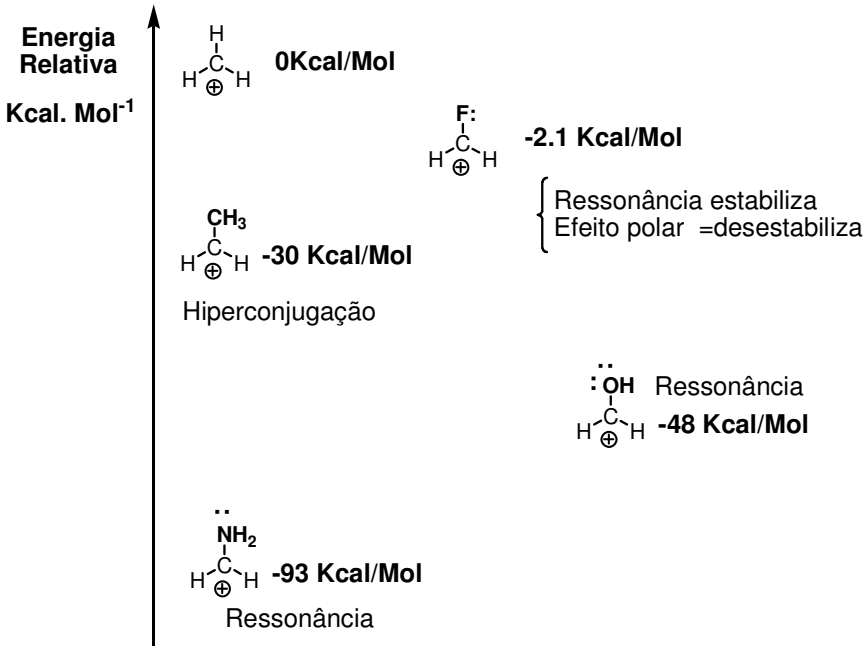


Figura 5.8

Inicialmente observamos um efeito estabilizador de -30 Kcal/Mol pela substituição de **H** por **CH_3**. Este efeito é explicado pela hiperconjugação, como acabamos de mostrar na tabela 5.1 e figura 5.6.

O efeito da substituição por um grupo hidroxila (-48 Kcal/mol) é mais importante que o do grupo metila, devido à interação estabilizante de **ressonância** entre um dos pares de elétrons não ligados da **OH** com o orbital vazio do CH_2^+, conduzindo a uma forma canônica **B** de **octeto completo** em todos os átomos. Note que devido à diferença de eletronegatividade entre o átomo de oxigênio (E_N =3.5) e o do Carbono (E_N =2.5), poderíamos esperar que o oxigênio desestabilizasse o cátion por efeito polar. Os dados obtidos comprovam que o ***efeito de ressonância é muito mais importante, neste caso, que o efeito polar*** (figura 5.9)

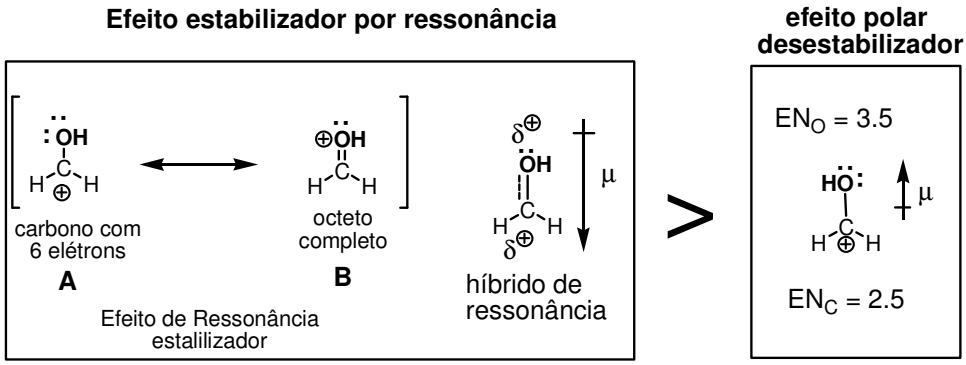


Figura 5.9

Como mostramos na figura a seguir. O tipo de estabilização que ocorre com o cátion pela substituição do **H** pelo **NH_2** é também por ressonância com elétrons não ligados. Note que neste último caso a estabilização é muito maior (-93 Kcal/Mol). Esta estabilidade adicional ocorre devido a menor eletronegatividade do nitrogênio (3.0) comparado ao oxigênio, ***diminuindo ainda mais*** a importância do efeito desestabilizador do efeito polar. Em sinergia, a menor eletronegatividade do nitrogênio que a do oxigênio, torna a forma canônica **B'** mais participativa no seu híbrido de ressonância que a forma **B** ao seu hibrido (figura 5.10).

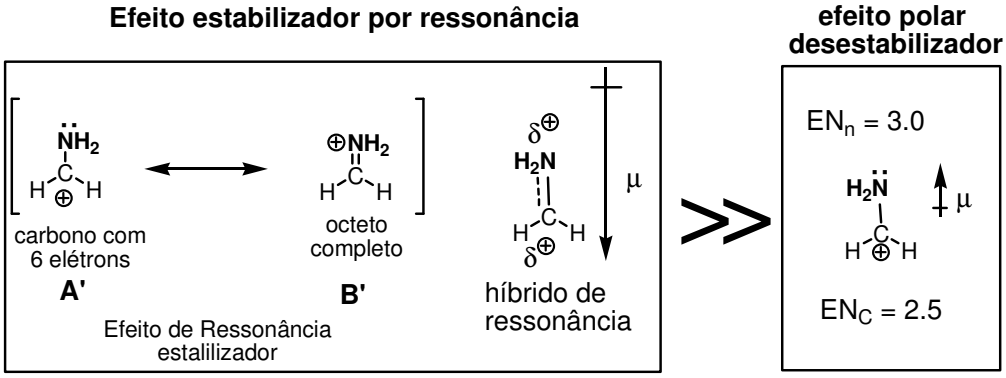


Figura 5.10

Exercício resolvidos: circule o carbocátion mais estável em cada par de intermediários.Explique o porquê da ordem de estabilidade relativa de cada par de carbocátions na figura 5.11.

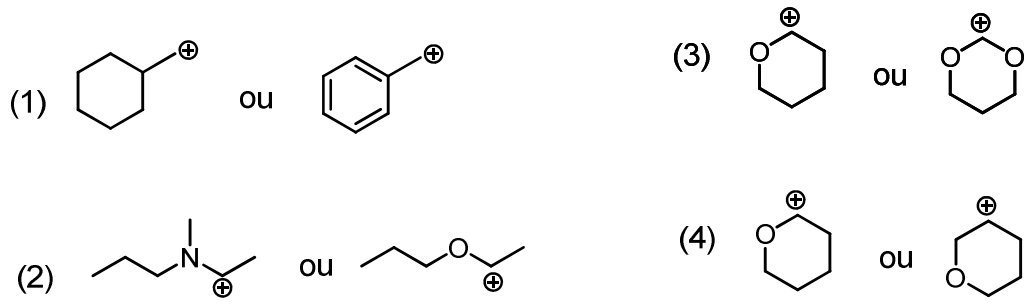


Figura 5.11

Resposta:

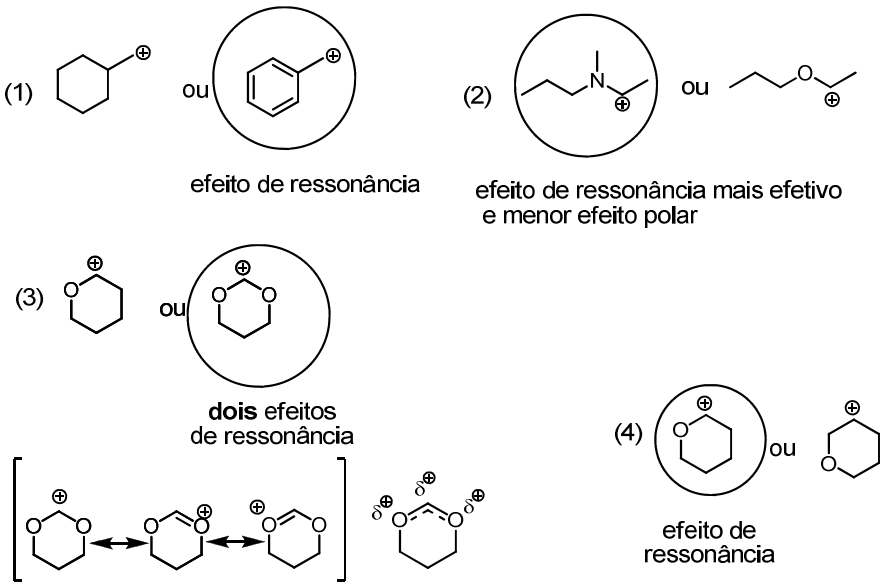


Figura 5.12

5.3-Definição de Nucleófilos e eletrófilos via a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (HOMO & LUMO).

Como comentamos no capítulo 4, as reações do tipo ácido-base podem ser resumidas como a transferência de elétrons de uma base para um ácido, conduzindo ao rompimento e formação de ligações químicas. Esta classe de reação ocorre mediante **controle termodinâmico**, onde o equilíbrio tende sempre aos produtos (ácidos ou bases) mais fracos ou estáveis.

Na verdade, todas as reações poderiam ser classificadas como ácido-base, pois sempre há uma transferência de elétrons durante uma transformação química.

Considerando a **teoria dos orbitais moleculares de fronteira** (rever capítulo 1), uma reação ocorre entre a transferência de elétrons do orbital molecular de mais alta energia ocupado (**HOMO**) de uma das moléculas e o orbital molecular de mais baixa energia desocupado (**LUMO**) da outra molécula (figura 5.13).

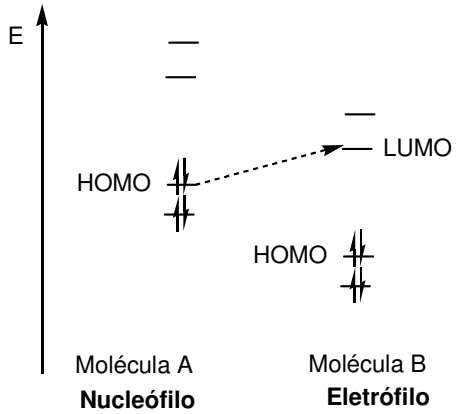


Figura 5.13

Em uma reação química (que não seja a transferência de próton) *A molécula que atua como* ***doadora de elétrons*** é chamada de **nucleófilo** (afinidade por núcleos positivos). A ***molécula que é recebe estes elétrons*** é chamada de **eletrófilo** (afinidade por elétrons). ***A determinação de quem será o nucleófilo ou o eletrófilo em uma dada reação dependerá da menor diferença de energia possível entre o HOMO e o LUMO das moléculas.*** No exemplo dado na figura 5.13, a molécula A é o nucleófilo e a molécula B o eletrófilo. Note que a diferença de energia entre HOMO (Molécula A)-LUMO (Molécula B) é relativamente pequena. Uma reação entre o HOMO da Molécula B e o LUMO da molécula A seria de muito maior energia, não ocorrendo.

Desta forma, podemos generalizar que ***bons nucleófilos têm relativamente altos valores de energia HOMO e bons eletrófilos tem baixos valores de energia LUMO***. Vejamos exemplos nas figuras a seguir.

No primeiro exemplo, temos a reação da água com o iodeto de metila, conduzindo ao metanol e ao ácido iodídrico. Cálculos teóricos baseados na teoria dos orbitais moleculares em nível semi-empírico AM1 (destacamos que estes cálculos têm valor didático e cálculos baseados em métodos *ab início* podem ser mais precisos) mostram que a transferência de elétrons entre o HOMO da água com o LUMO do iodeto de metila necessita de 13.3750 eV . Por outro lado, a reação entre o HOMO do iodeto de metila e o LUMO da água despenderia de 15.6063 eV de energia. As moléculas logicamente escolhem o caminho de mais baixa energia e desta maneira á **água** reage doando elétrons do seu HOMO (que tem elétrons!), sendo o **nucleófilo** da reação e o **iodeto de metila** é o **eletrófilo** da reação, recebendo elétrons no orbital vazio de mais baixa energia (LUMO).

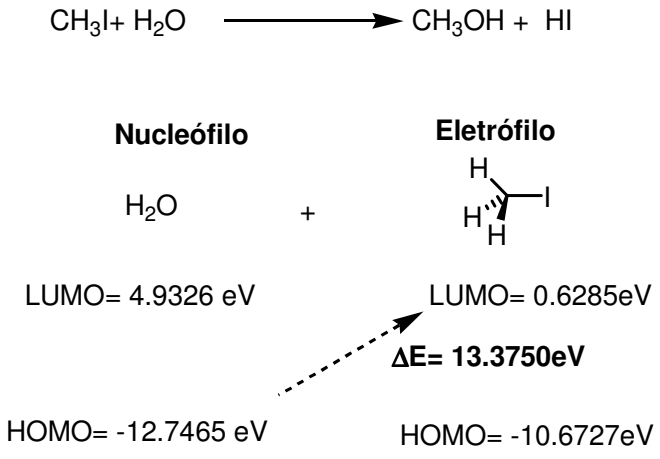


Figura 5.14

Vamos mostrar mais um exemplo, a reação da molécula de bromo com o eteno, conduzindo ao 1,2-dibromoetano (figura 5.15). Neste caso o "caminho dos elétrons" de mais baixa energia é entre o HOMO do etileno, sendo este o nucleófilo, e o LUMO do Bromo, sendo este o Eletrófilo, com ΔE= 9.1239 ev. Se o caminho fosse o oposto, teríamos um gasto de energia de 12.1517 eV. Note que **1 eV ~21 Kcal/Mol !**

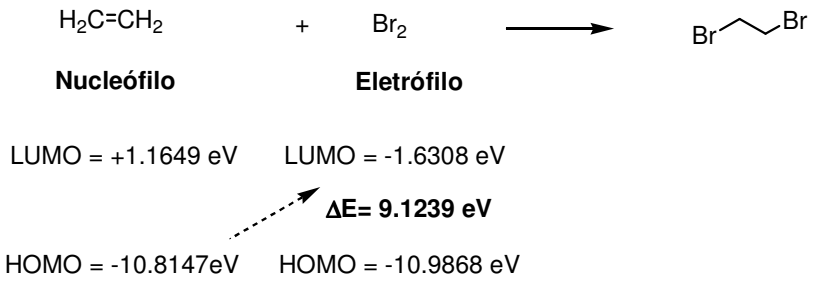


Figura 5.15

Em alguns casos o conceito de **ácido** se confunde com o de **eletrófilo** e o conceito de **base** se confunde com o de **nucleófilo**. Podemos adiantar que a diferença consiste na forma de medição e mais detalhes serão discorridos no capítulo 6. Ácidos e bases são avaliados termodinamicamente (posição de equilíbrio) e nucleófilos e eletrófilos são medidos cineticamente (velocidades de reação). ***Neste momento, vamos considerar as reações entre o nucleófilo e eletrófilo, onde não ocorra uma transferência protônica.***

5.4- Classificação das reações orgânicas.

As principais reações orgânicas podem ser classificadas em uma das seguintes classes: **reações ácido-base**, **reações de adição**, **reações de substituição**, **reações de eliminação**, **reações radicalares** ou **reações de rearranjo**. Vejamos alguns exemplos na figuras 5.16, 5.17 3 5.18, a seguir. Discorreremos com detalhes sobre estas reações e seus mecanismos nos capítulos subseqüentes e também no volume 2 desta série.

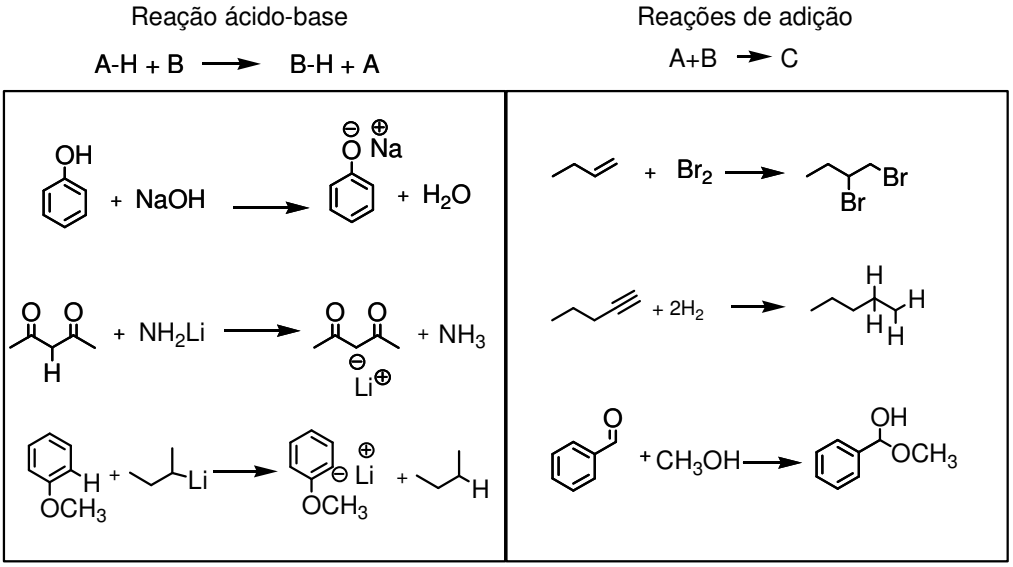


Figura 5.16

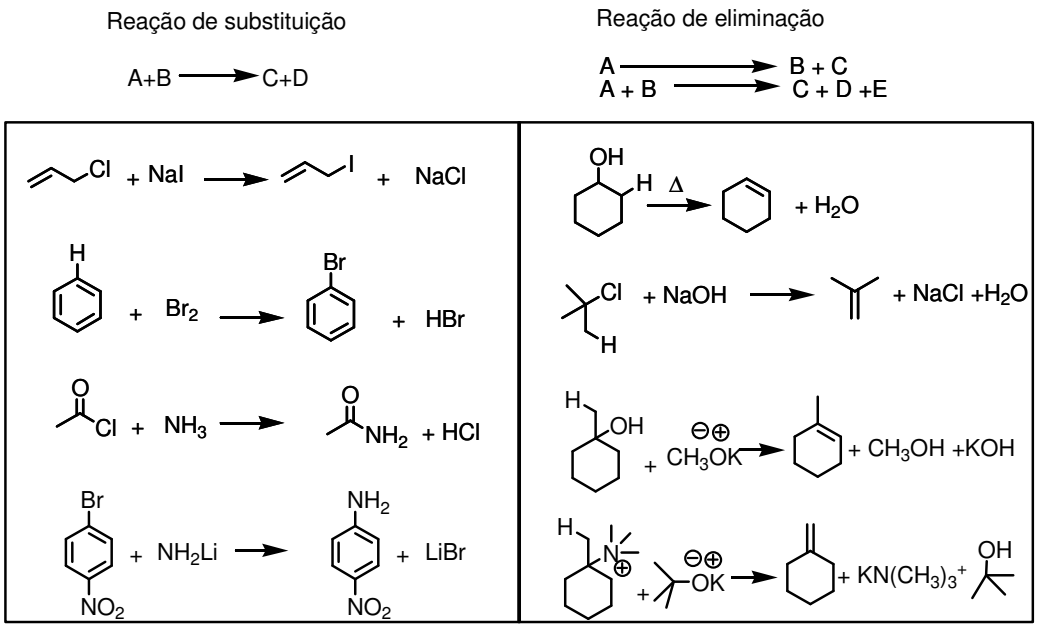


Figura 5.17

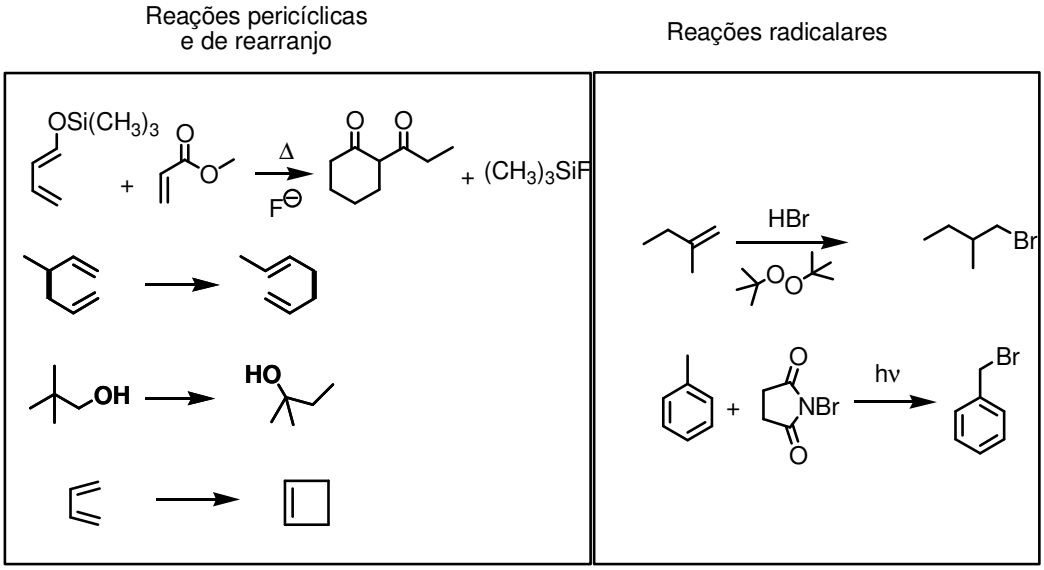


Figura 5.18

Podemos também classificar as reações orgânicas como **reações de oxidação** ou **reações de redução**. A definição de oxidação e redução na química inorgânica é clara, sendo uma oxidação de um elemento o aumento do número de oxidação e a redução a diminuição do número de oxidação (figura 5.19).

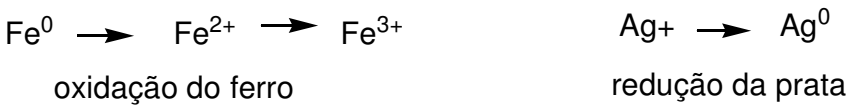


Figura 5.19

A definição de oxidação e redução de compostos de carbono não é tão evidente, pois as ligações que o átomo de carbono efetua são covalentes e não há uma carga efetiva no carbono em moléculas neutras. Assim, foi criada uma **convenção** para classificarmos as oxidações e reduções de carbonos. Nesta, usamos o conceito de **diferença de eletronegatividade de Pauling**. Quando um átomo ligado ao carbono é **mais eletronegativo** (exemplo o Oxigênio, Nitrogênio, halogênios) que o carbono, cuja eletronegatividade é 2.5 (E_NC=2.5) considera (mas não é verdade) que o carbono tem uma carga +1 e o átomo ligado -1. Se o átomo for **menos eletronegativo** que o carbono, consideramos que o carbono porta uma carga -1 e o átomo ligado +1. Se as ligações forem duplas ou triplas com o oxigênio e o nitrogênio, consideramos o carbono como +2, +3. É muito importante destacar, que isto é uma **mera convenção**, e o carbono realmente não fica em nenhum momento com cargas nas moléculas neutras. Na figura abaixo mostramos aumento gradativo do número de oxidação do carbono de -4, -2, 0, +2 nas moléculas de metano, metanol, metanal e ácido metanóico, sendo desta forma este processo chamado de **oxidação** (figura 5.20).

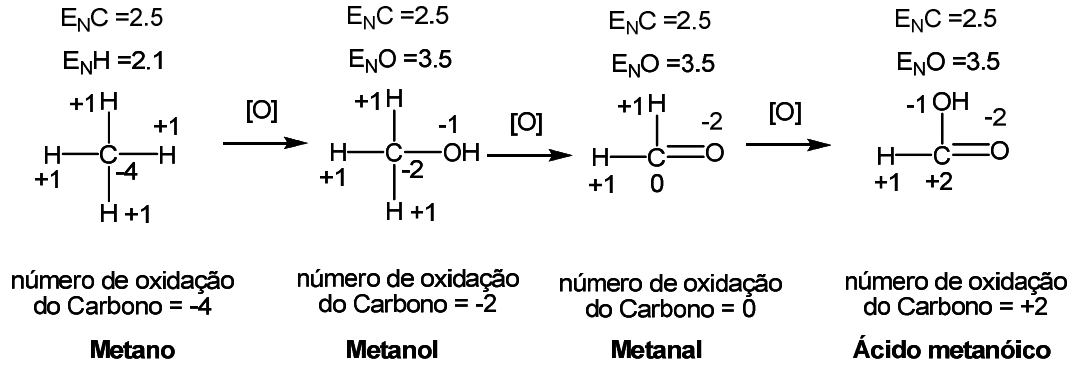


Figura 5.20

Cabe citar, que em vários livros de bioquímica outra **convenção** sobre como denominar o número de oxidação dos carbonos é usual. Nesta convenção, em uma ligação C-H e C-C, não se computa cargas para os átomos, sendo ambos de número de oxidação zero. Para C-O, C=O, C-N, C=N e CN, a regra é igual a anterior. Veja o que mudaria no exemplo na figura 5.21.

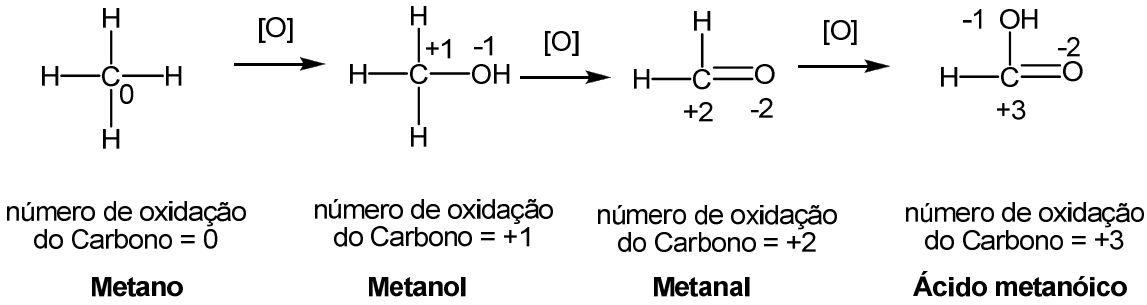


Figura 5.21

Note que nos dois tipos de convenções podemos classificar a oxidação do metano. Fique atento, pois é possível usar uma ou outra convenção neste livro.

Exercícios resolvidos:

(1) Classifique cada reação mostrada na figura 5.22 como ácido-base, substituição, eliminação, rearranjo oxidação ou redução.

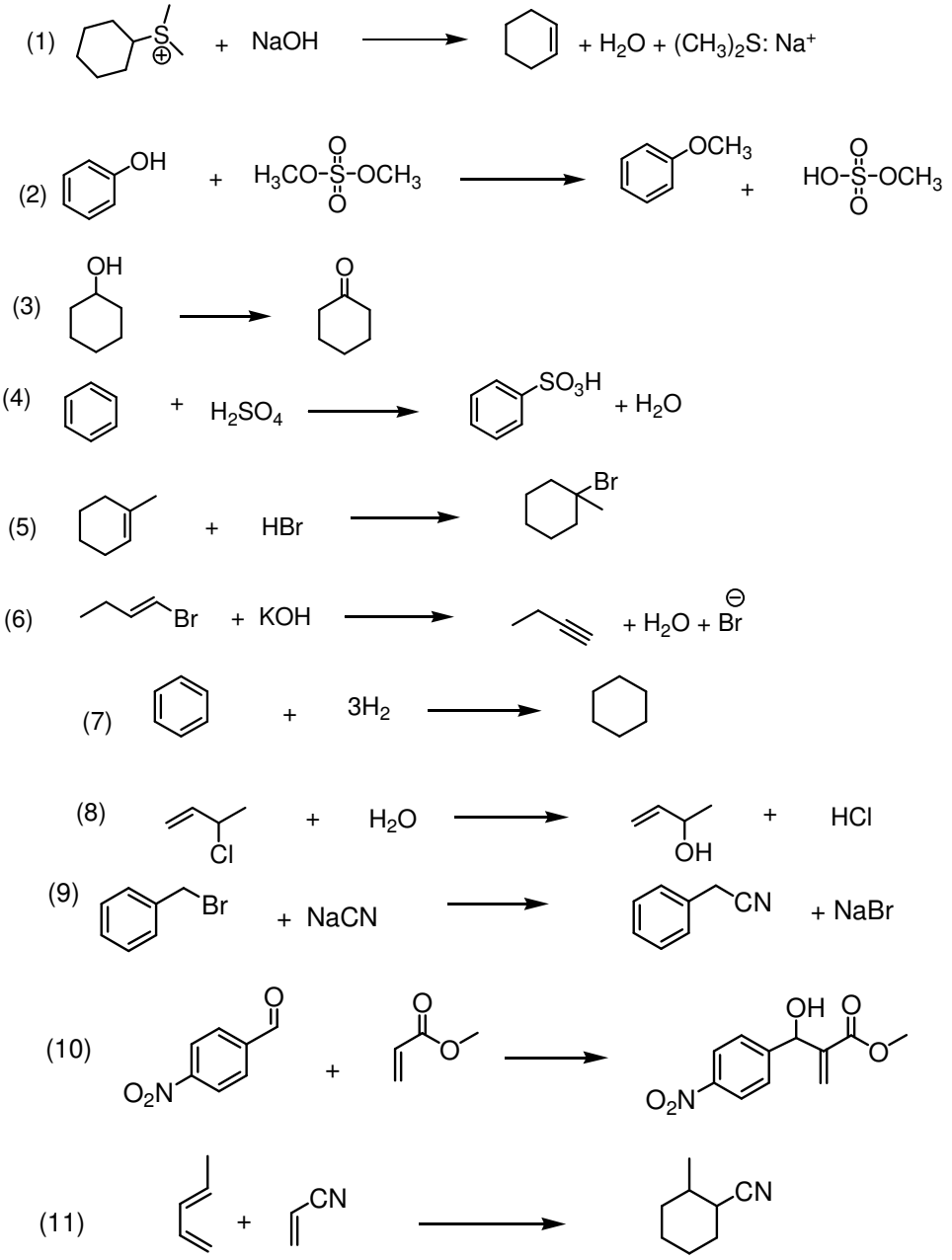


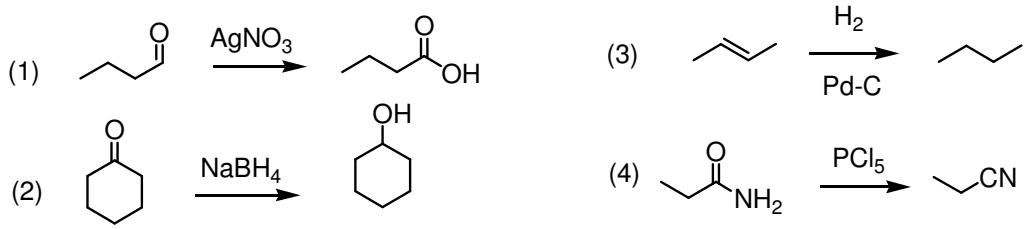
Figura 5.22

Resolução:

1- Eliminação
2- Substituição
3- Oxidação
4- Substituição

5- Adição
6- Eliminação
7- Redução (adição)
8- Substituição
9- Substituição
10-Adição
11-Adição

(2) Assinalem na figura 5.23 os carbonos que sofrem mudança de número de oxidação. Se houver modificação, classifique as reações orgânicas como de oxidação ou de redução.



Resolução:

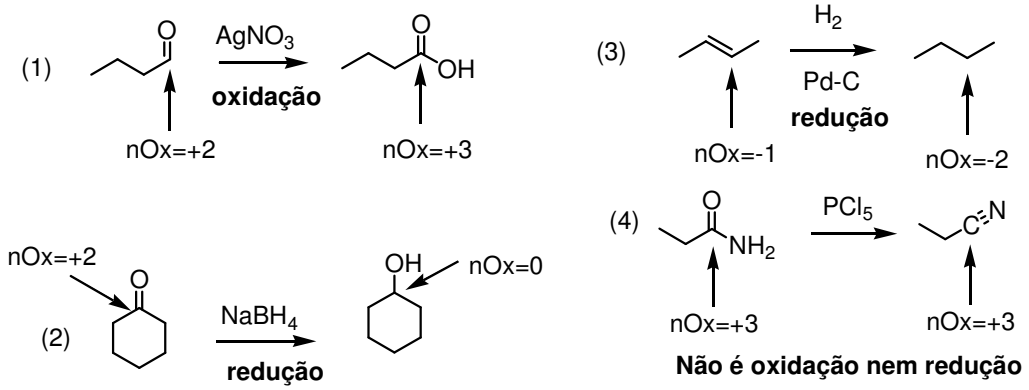


Figura 5.23

5.5-Classificação dos principais mecanismos de reação.

Antes de discutirmos com mais detalhes alguns dos principais mecanismos de reação aceitos até o momento da escrita deste livro, vamos apresentar como são chamados e o porquê da sua denominação. As reações dos compostos carbonilados e derivados serão apresentados somente no segundo volume deste livro. As reações abordadas neste volume estão agrupadas de acordo com seus **mecanismos de reação**, e mostradas na figura 5.24, a seguir.

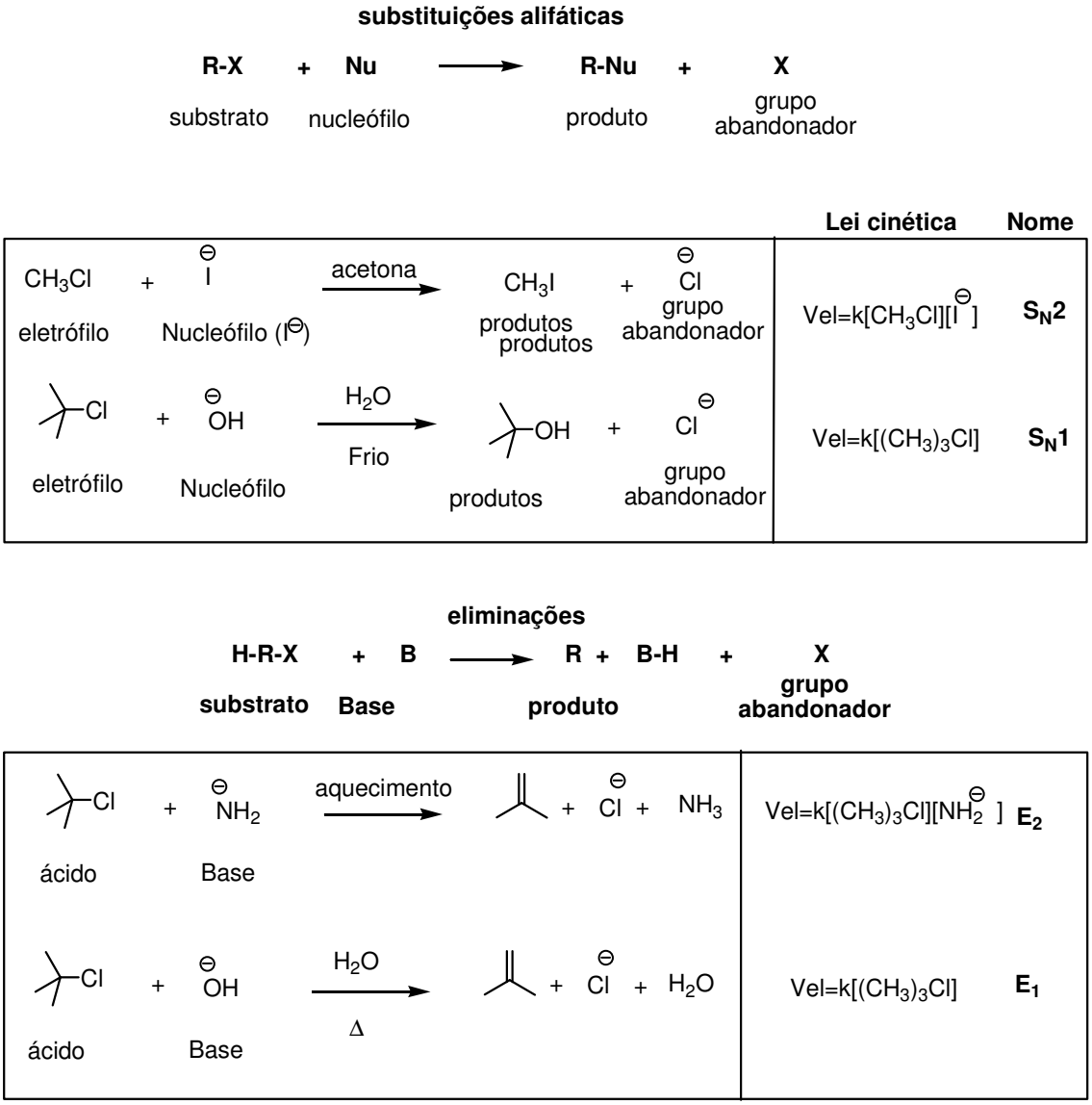


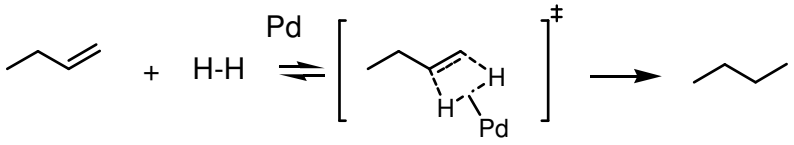
Figura 5.24

Nesta figura 5.24 estão destacadas as reações de substituição e de eliminação, que serão abordados no capítulo 6 deste livro. A riqueza de **aplicações sintéticas** nestas classes de mecanismos é muito ampla, conduzindo a inúmeras reações de **transformações de grupos funcionais**. Como veremos os **nucléófilos** podem ser **oxigenados**, conduzindo a síntese de álcoois, éteres, ésteres, epóxidos, anidridos, ente outros. Quando o nucleófilo é o **nitrogênio**, temos a formação de aminas, amidas, azidas, lactamas, entre outras classes. O nucleófilo sendo o **carbono** temos a formação de nitrilas e inúmeros compostos com formação de **ligações C-C**, sendo esta "chave" das construções moleculares. Vários nucleófilos podem ser usados como os halogênios, enxofre, fósforo, entre outros. As eliminações conduzem a alquenos e alquinos, sendo também importantes e serão abordadas no capítulo 7.

Adição Eletrofílica (Ad_E2)

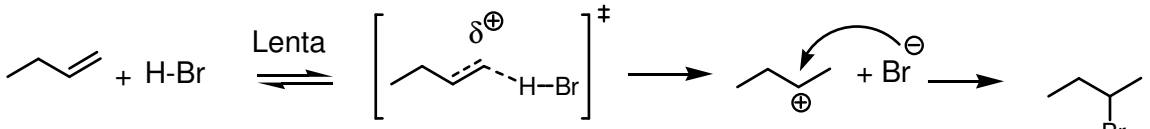
As **adições eletrofílicas** que veremos no capítulo 8 deste livro**,** são a adição de espécies deficientes de elétrons (eletrófilos, E^+), polarizáveis (ex. Br-Br) ou catalisadas por metais (H_2-Pd) à ligações duplas ou triplas dos alcenos e alcinos. Entre elas, a **reação de hidrogenação** é sem dúvida a mais amplamente usada na indústria química, por exemplo, na preparação da margarina a partir de óleos vegetais. Outra importância da hidrogenação catalítica de alcenos e a avaliação das estabilidades relativas de alquenos. No figura 5.25 também expomos a hidroalogenação, que também será discutida em maiores detalhes no capítulo 8 deste livro.

Hidrogenação catalítica



Estado de transição

Hidrobomação

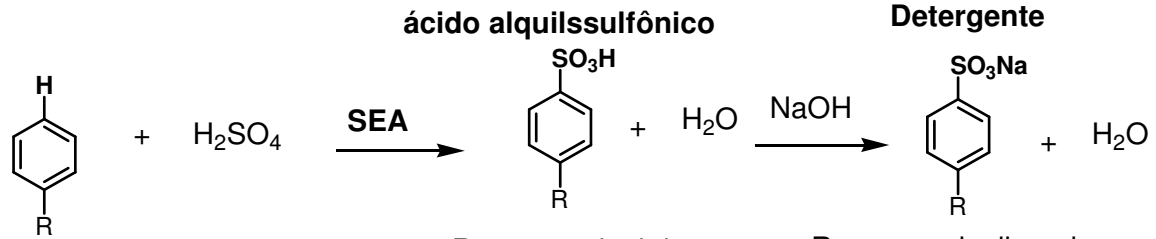


Estado de transição

Figura 5.26

Substituição Eletrofílica Aromática (SEA)

A substituição de um hidrogênio por outro átomo em um a substância aromática, talvez seja a classe de reação mais amplamente usada na indústria química. Nesta classe temos, por exemplo, a preparação dos detergentes, oriunda da sulfonação de alquilbenzenos (figura 5.27).



R= grupo alqui de cadeia longa

R= grupo alquila ade cadeia longa (ex. C_{18})

Figura 5.27

Outras reações importantes que veremos são a de nitração, halogenação e reações de *Friedel-Crafts* (figura 5.28).

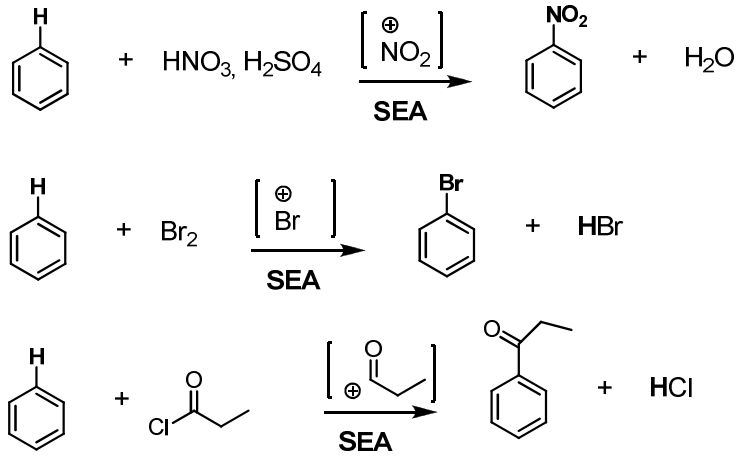


Figura 5.28

As reações pericíclicas (figura 5.29) serão apresentadas no anexo 2, tendo ênfase para a ***reação de Diels-Alder***, uma reação muito usada hoje em dia em síntese orgânica. No momento oportuno serão apresentados seus fundamentos de acordo com a ***teoria dos orbitais moleculares de fronteira.***

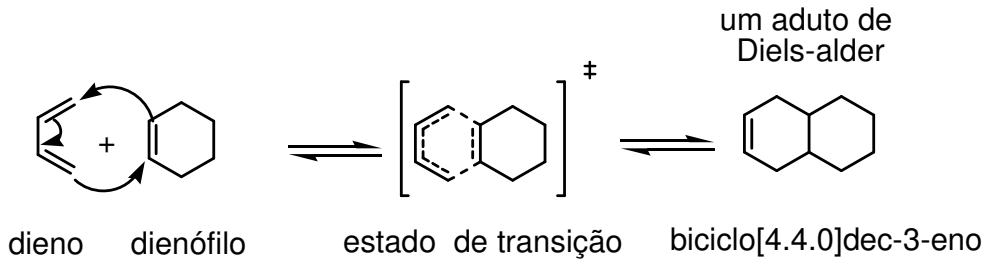


Figura 5.29

No volume 2 desta série daremos ênfase às reações que ocorrem nas **substâncias carboniladas** e seus derivados. Entre elas, podemos destacar as reações que ocorrem via mecanismo de adição nucleofílica à carbonila e derivados, as reações de substituição nucleofílica nos ácidos carboxílicos e derivados e as reações em compostos carbonilados α,β conjugados (enonas e enoatos), exemplificados na figura 5.30.

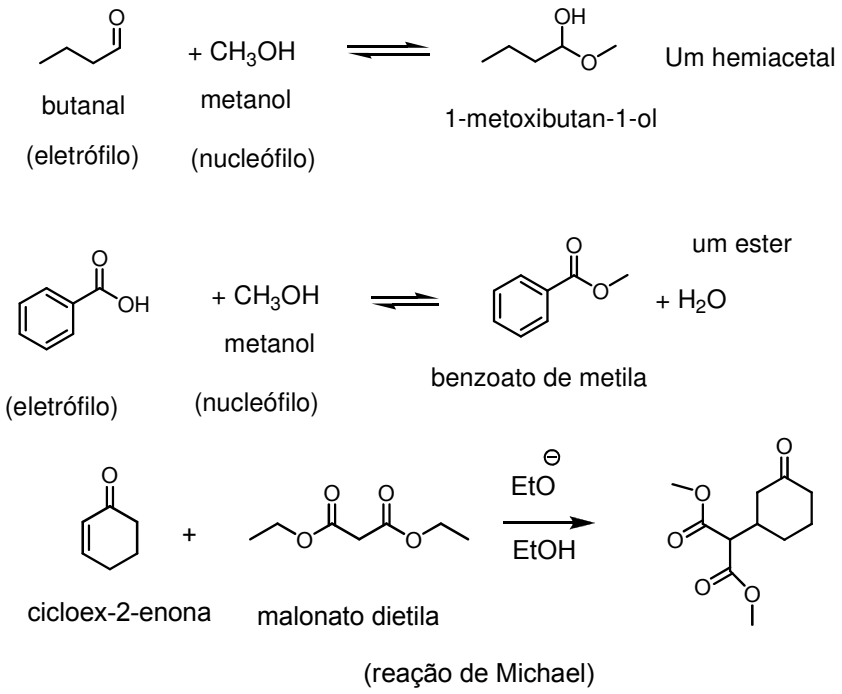

O
+ CH3OH
OH
O
Um hemiacetal
butanal
metanol
1-metoxibutan-1-ol
(eletrófilo)
(nucleófilo)
O
OH
+ CH3OH
O
O
um ester
+ H2O
metanol
benzoato de metila
(eletrófilo)
(nucleófilo)
O
+
O
O
O
EtO
EtOH
O
O
O
O
cicloex-2-enona
malonato dietila
(reação de Michael)

Figura 5.30

Capítulo 6: Reações via mecanismos de Substituição Nucleofílica em Carbono Saturado (S_N1 e S_N2).

6.1- Definições de Nucleófilo, Substrato, produto e Grupo abandonador.

Vamos iniciar nosso estudo sobre algumas das principais reações orgânicas, começando pelas reações que seguem o mecanismo de ***Substituição Nucleofílica* (SN) *em Carbono Saturado***. Esta escolha não é aleatória e tem origem histórica, uma vez que esta é uma das classes de reações das mais estudadas pelos químicos, tanto ao nível teórico, mas principalmente devido à importância em síntese orgânica.

A reação de SN ocorre quando uma espécie **elétron-doadora** chamada **nucleófilo** (Nu), que pode ser neutra ou um ânion (Nü ou Nu^-), doa (ou melhor, compartilha) um dos seus pares de elétrons com um carbono saturado do **substrato** (um **eletrófilo**, cátion ou molécula neutra **elétron-deficiente**, R-L ou $R\text{-}L^+$), conduzindo a formação de **ligação covalente** entre o nucleófilo e o carbono do eletrófilo, e conseqüentemente ocorrendo à clivagem da ligação covalente entre R-L ou $R\text{-}L^+$, liberando a espécie chamada de **grupo abandonador**. Na figura 6.1,a seguir, mostramos um exemplo onde o nucleófilo e o eletrófilo estão neutros.

Reação via SN

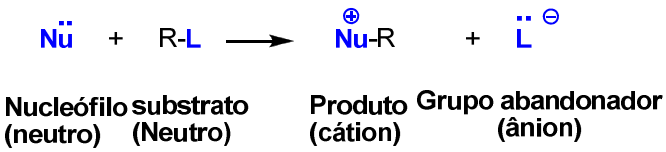
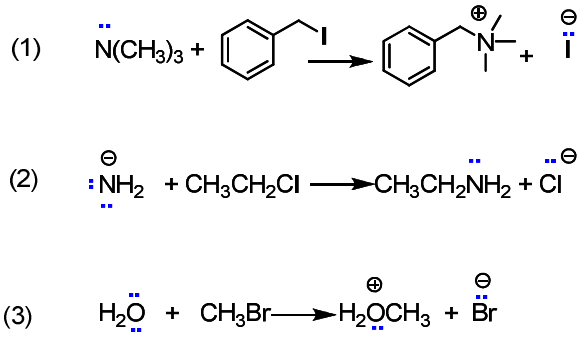


Figura 6.1

Exercício resolvido: denomine cada espécie mostrada nas reações da figura 6.2, como nucleófilo (Nu), substrato (S), produto (P), grupo abandonador (G) e indique a carga de cada espécie.



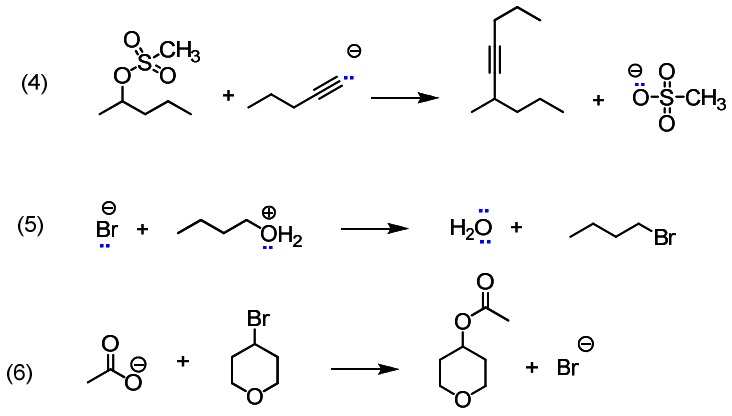


Figura 6.2

Respostas:

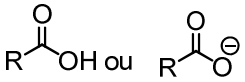
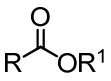
(1) Nu+S→P^{+}+G^{-} (4)S+Nu^{-}→P+G^{-}

(2) Nu^{-}+S→P+G^{-} (5) Nu^{-}+S^{+}→G+P

(3) Nu+S→P^{+}+G^{-} (6) Nu^{-}+S→P+G^{-}

A combinação adequada de **nucleófilos** com **eletrófilos** (substrato) em condições experimentais (temperatura, solvente, catalisadores) conduzirá à uma grande variedade de produtos com diversas **funções químicas** diferentes, sendo por isto uma poderosa ferramenta na construção de moléculas via **interconversão de grupos funcionais**, muito usada na síntese orgânica. Na figura 6.3 e 6.4 mostramos um grupo de nucleófilos usuais.

Nu + R^{1}-L ⟶ Nu-R^{1} + L

Nucleófilos comuns		**Produtos**
Oxigenados		
H_2O ou $\overset{\ominus}{O}H$	R^{1}OH	álcoois
ROH ou $RO^{\ominus}$	ROR^{1}	éteres
		ésteres

Nitrogenados

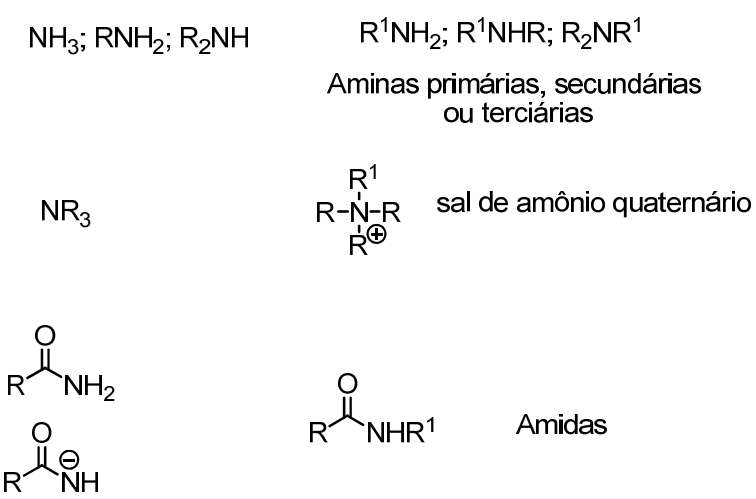
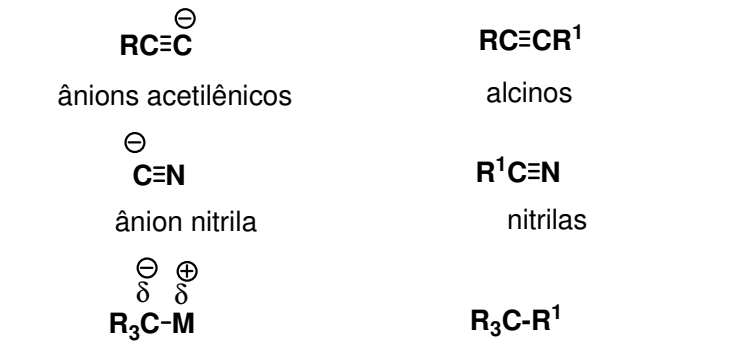


Figura 6.3

Carbonos



Hidretos

Figura 6.4

1.2-Os Mecanismos S_N2 e S_N1: efeito do substrato, do nucleófilo, do grupo abandonador e do solvente.

Vamos apresentar em seguida os mecanismos propostos por ***C.K. Ingold*** (inglês, professor de química do "University College, Londres)" para explicar **fatos experimentais** observados para algumas reações de substituição em carbono saturado. Vejamos na figura 6.5 a reação inicial estudada por Ingold:

$$CH_3Br + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3OH + NaBr$$

Figura 6.5

Nesta reação o brometo de metila foi lentamente se transformando em metanol, com o desaparecimento do hidróxido de sódio e aparecimento de brometo de sódio. Ingold observou que a velocidade da reação era dobrada, quando a concentração do brometo de metila era também dobrada. Quando a concentração deste reagente era triplicada ou quadruplicada, a velocidade seguia a mesma tendência, como mostrada na tabela 1, a seguir. De forma semelhante, quando a concentração do hidróxido de sódio era dobrada, triplicada ou quadruplicada, e a concentração do brometo de metila era mantida constante, a velocidade era também dobrada, triplicada ou quadruplicada. Este fato experimental comprova que a velocidade da reação é proporcional às concentrações tanto do brometo de metila, quanto do íon hidróxido. De fato, quando ele dobrou a concentração do brometo de metila e do hidróxido de sódio no mesmo experimento, a velocidade ficou quatro vezes mais rápida como mostrado na tabela 1.

Tabela 1

$$CH_3Br + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3OH + NaBr$$

$[CH_3Br]$	**[NaOH]**	**Velocidade relativa**
1	**1**	**1**
2	**1**	**2**
3	**1**	**3**
4	**1**	**4**
1	**2**	**2**
1	**3**	**3**
1	**4**	**4**
2	**2**	**4**

Representamos as velocidades relativas ao primeiro experimento, onde a concentrações dos reagentes eram iguais e considerados 1 (adimensional) e esta velocidade observada foi *relativamente* chamada de 1. O símbolo [ ] representa concentração.

Desta forma a **lei de velocidade** determinada por Ingold para esta reação foi de primeira ordem para o brometo de metila e primeira ordem para o hidróxido de sódio, sendo então de **segunda ordem** geral:

$$\mathbf{Vel = \kappa\,[CH_3Br]\,[NaOH].}$$

Onde κ é a constante de velocidade

Um fato interessante descoberto também por Ingold, é que a concentração do íon sódio não altera a velocidade de reação. Em estudos adicionando mais sais de sódio, não conduziu à variação de velocidade, o que caracteriza o cátion Na^+ como "íon espectador". Na verdade é o íon hidróxido que reage como **nucleófilo**. Como esta reação ocorre entre um íon hidróxido **nucleofílico** ao brometo de metila e a reação é de segunda ordem, o mecanismo foi denominado de **Substituição Nucleofílica Bimolecular** ($\mathbf{S_N2}$). Observe a estrutura do **bromometano** (eletrófilo) e do **íon hidróxido** (nucleófilo) e veja que há uma atração entre os dipolos formados nestas moléculas (figura 6.6), conduzindo a uma atração das espécies até o início da colisão molecular.

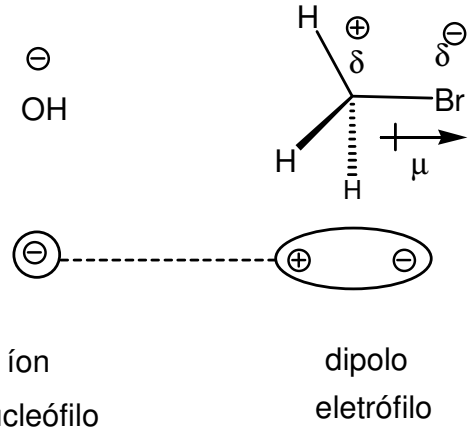


Figura 6.6

A proposta de Ingold consistiu que na **etapa controladora de velocidade reacional (e.c.v.)**, chamada também de **etapa lenta** teríamos uma colisão **bimolecular** entre o íon hidróxido e o brometo de metila, havendo ***uma transferência de carga do Nucleófilo (OH^-) para o Brometo de metila de forma sincrônica.*** Isto é, a "quantidade" de elétrons "doados" a partir do hidróxido para o carbono do Brometo de metila, seria a mesma "quantidade" de elétrons que "escoaria" do carbono para o grupo abandonador (Brometo), até que toda ligação C-O tenha sido feita e toda ligação C-Br tenha sido rompida. O ponto de mais alta energia nesta transferência via "fluxo de elétron" seria no "meio" da **coordenada reacional**, e este ponto máximo foi denominado de complexo ativado ou **estado de transição ou complexo ativado**.

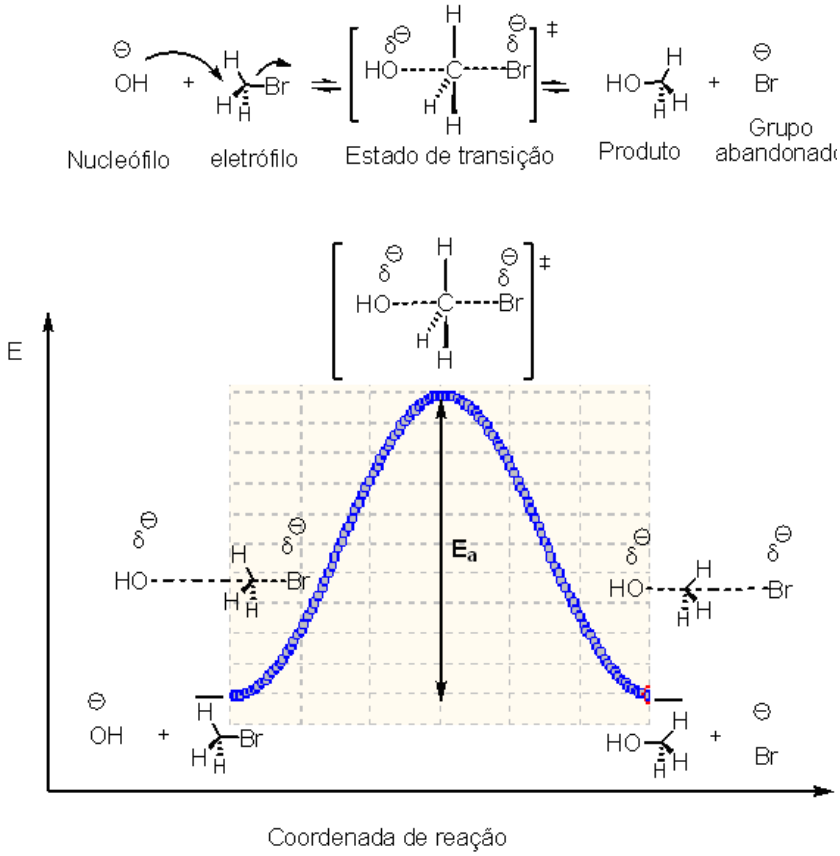


Figura 6.7

Cabe destacar, que cada ponto mostrado na figura 6.7representa uma posição energética relacionada às geometria entre os átomos, que vão variando até chegar ao máximo energético (**estado de transição)** e posteriormente modificando-se até a formação dos produtos. ***A energia necessária para os reagentes alcançarem o complexo ativado (ou estado de transição) é chamada de*** **energia de ativação (E_a)**

Note que durante este processo há uma inversão espacial entre os átomos de hidrogênio em relação ao carbono, mediante uma estrutura planar comportando três hidrogênios e o carbono no estado de transição. No caso do brometo de metila, esta inversão não causa nenhuma alteração observável, pois todos os grupos ligados ao carbono são iguais (hidrogênios). Mas como veremos mais adiante, implicações estereoquímicas importantes ocorrem se o átomo de carbono for assimetricamente substituído.

Esta análise foi, entretanto toda efetuada utilizando a **teoria da ligação da valência**. Porém, algumas questões ficam ainda sem resposta se nos limitarmos somente nesta teoria, como por exemplo:

- Por que ocorre uma transferência de carga entre uma espécie negativa e uma molécula neutra, se esta última encontra-se com todos os octetos completos?

-Onde serão alocados os elétrons do íon hidróxido, uma vez que o brometo de metila encontra-se repleto de elétrons?

-Por que o ataque o íon hidróxido acontece pelo lado posto ao grupo abandonador? Não poderia ocorrer no centro da ligação C-Br?

Para responder estas questões, podemos usar a **teoria dos orbitais moleculares (MO)** e conseguimos fazer isto satisfatoriamente nos limitando na **teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO)**. Nesta Teoria, que discutimos no capítulo 1 e 5, o orbital molecular de mais alta energia que contém elétrons (**HOMO**) do **nucleófilo** interage com o orbital de mais baixa energia que não contem elétrons (**LUMO**) do **eletrófilo**, como mostramos na figura 6.8.

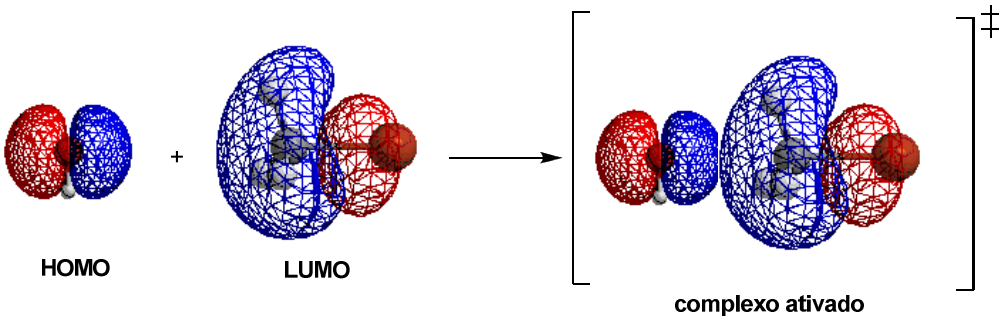


Figura 6.8. HOMO e LUMO calculados pelo programa ChemDraw.

Note que as respostas agora ficam mais evidentes. A reação ocorre devido à interação de dois elétrons entre o **HOMO do nucleófilo** em fluxo com o **LUMO do eletrófilo**. A importância da definição de orbital molecular vazio LUMO fica evidente neste caso, uma vez que se este LUMO não fosse proposto, não teríamos como explicar "o fluxo dos elétrons" nos orbitais. Quando observamos o mapa de distribuição de carga em um **HOMO**, temos **na região de maior volume do orbital a probabilidade de encontrar os dois elétrons.** Entretanto, uma vez que o **LUMO** é vazio em elétrons, o volume neste orbital molecular é a região no espaço de maior carência de elétrons e é a **região de maior probabilidade de alocarmos os elétrons** oriundos do nucleófilo. Note que a mesma fase do HOMO interage com a região de maior volume de mesma fase do LUMO, explicando o ***porquê da reação do nucleófilo ocorra pelo lado oposto do grupo abandonador.***

Após este estudo preliminar, as cinéticas de várias reações mais ou menos semelhantes vêm sendo estudadas nestas últimas décadas, até os dias de hoje, que se comportam com um mecanismo de reação semelhante. Para esta classe se reações, chamamos de **reações via S_N2**. Em geral a velocidade das reações que ocorrem em sistemas alifáticos ou alicíclicos que passam via S_N2 são fortemente alteradas pelo **efeito da estrutura** do **substrato** carbônico, da **concentração e eficiência do nucleófilo** e da **eficiência do grupo abandonador**. O **efeito do solvente** também influência na velocidade destas reações e vamos discorrer sobre estes efeitos após a apresentação de uma alternativa mecanística.

Como mostramos na reação inicial via S_N2, estudada por Ingold, esta ocorre em uma única etapa mecanística, sem a detecção de nenhum **intermediário** durante todo o processo reacional. Assim, a formação e rompimento das ligações acontecem de forma sincrônica, conseqüentemente em nenhum momento há uma carga parcial no átomo de carbono. Se este é o ***melhor caminho reacional*** para aquela reação, é porque termos o rompimento prévio da

ligação C-Br com a geração de um íon CH_3^+ (cátion metila) e o íon brometo **não é energeticamente um bom caminho mecanístico**.

Em outro estudo clássico desenvolvido por Ingold, a cinética da reação entre o **cloreto de terc-butila** e **água,** em acetona ou acetonitrila como solventes, foi efetuada. O acompanhamento da reação foi feito pela determinação da velocidade de aparecimento de HCl mediante titulação. Entretanto, diferentemente dos fatos experimentais obtidos anteriormente, a velocidade desta reação mostrou ser sensível somente à concentração do cloreto de terc-butila, sendo que pequenas variações de água e até adição de pequenas quantidades de outros nucleófilos mais eficientes, como o íon OH^- ou N_3^-, não alteraram a velocidade reacional.

Tabela 6.2

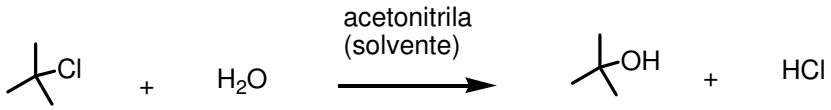
$[(CH_3)_3CCl]$	**$[H_2O]$**	**Velocidade relativa**
1	**1**	**1**
2	**1**	**2**
3	**1**	**3**
4	**1**	**4**
1	**2**	**1**
1	**3**	**1**
1	**4**	**1**
2	**2**	**2**

Estes fatos experimentais levaram a determinação que a **lei cinética desta reação** é de **primeira ordem em relação ao cloreto de terc-butila** e de ordem zero em relação ao nucleófilo (H_2O), como mostrado na figura 6.8 e na tabela 6.2.

Velocidade = κ **$[(CH_3)_3CCl]^1[H_2O]^0$** ou melhor: **velocidade = κ $[(CH_3)_3CCl]$**
Onde **κ** é a constante de velocidade

Figura 6.8

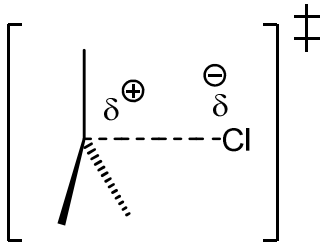
Uma vez determinado que não haja influência da concentração do nucleófilo na velocidade de reação, ficou evidente que esta reação ***não poderia ocorrer em uma única etapa***. Se assim fosse, esta etapa única seria obrigatoriamente a etapa que controla a velocidade (etapa lenta) e teríamos que supor um choque bimolecular na etapa lenta, o que não ocorre, de acordo com os fatos experimentais. A solução encontrada por Ingold para este impasse foi a proposição que a reação ocorra em mais de uma etapa.



Representamos as velocidades relativas ao primeiro experimento, onde a concentrações dos reagentes eram iguais e considerados 1 (adimensional) e esta velocidade observada foi *relativamente* chamada de 1. O símbolo [ ] representa concentração.

Tabela 6.2

Na primeira etapa, ocorre uma clivagem heterolítica na ligação C-Cl do terc-butila conduzindo a um **cátion terc-butila** e o íon cloreto. Esta etapa é **endotérmica** (calculado em +153 Kcal. Mol-1, na fase gasosa), uma vez que ***clivar ligações exige que energia seja adicionada na molécula***. O cátion terc-butila não é um estado de transição e sim um **intermediário de reação,** sendo este um **mínimo local** e tendo um tempo de vida transiente, mais o que possibilita sua detecção por metodologias analíticas modernas sofisticadas. A estrutura do estado de transição se assemelha muito a estrutura co carbocátion, devido às proximidades energéticas destas espécies. Como não podemos "detectar" experimentalmente o estado de transição e podemos detectar a estrutura do intermediário carbocátion, extrapola-se a estrutura do estado de transição de forma teórica e atualmente por auxilio da química computacional.



Estado de transição

Proposta teórica
(calculada por metodos computacionais)

Figura 6.9

A ***etapa lenta de uma reação, que ocorra em mais de uma etapa, é sempre o ponto mais alto de energia que exista em uma coordenada reacional***. Assim, se houver energia necessária para ultrapassar satisfatoriamente esta etapa, todas as outras etapas serão rapidamente ultrapassadas. Em uma segunda etapa, o oxigênio da água faz uma adição nucleofílica gerando uma ligação covalente com o carbono elétron-deficiente do cátion terc-butila. Esta etapa é **exotérmica**, uma vez que ***formar ligação libera energia***. A última etapa, que é um equilíbrio ácido base, onde há a formação do produto e o co-produto ácido clorídrico. Uma vez que a ***velocidade da reação depende da primeira etapa***, isto explica que a velocidade só dependa da concentração do cátion terc-butila, pois a água ou qualquer nucleófilo que se adicione, não está envolvida nesta etapa. Este tipo de reação e de várias similares é agrupado no mecanismo chamado **Substituição Nucleofílica unimolecular S_N1** (pois a etapa lenta só depende de um tipo de molécula). Mostramos na figura 6.10 um esquema mecanístico proposto por Ingold e, logo a seguir, um gráfico de energia *versus*

coordenada reacional (figura 6.11). Note que não representamos a terceira etapa, devido ao fato dela ocorrer com pequena barreira energética, sendo uma reação de ácido-base entre heteroátomos.

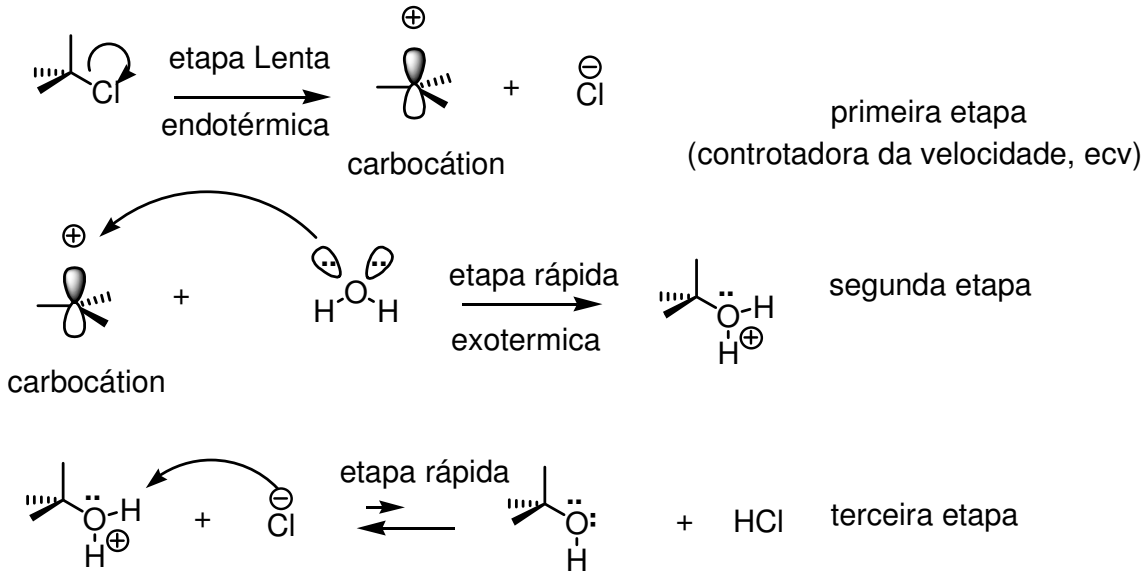


Figura 6.10

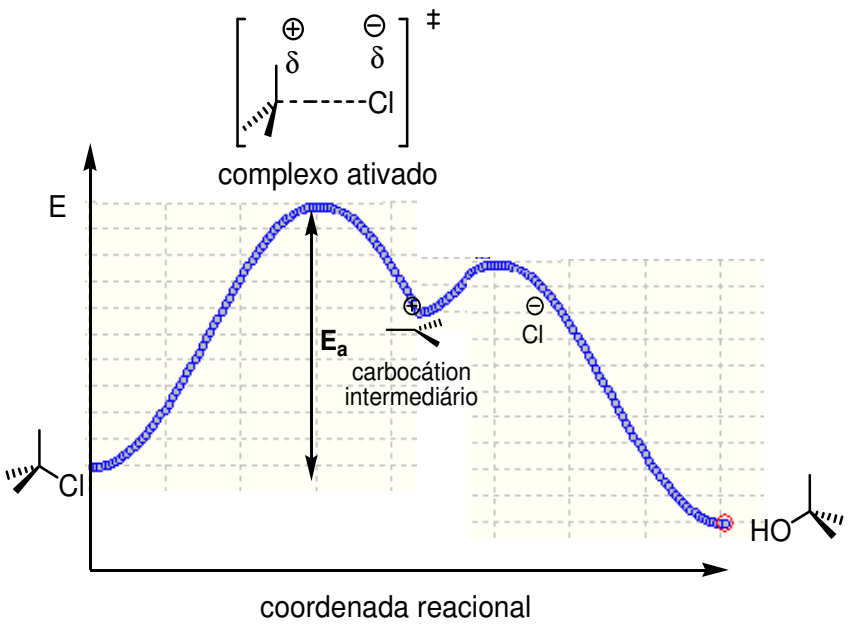


Figura 6.11

Resta-nos, ainda uma questão fundamental:
-porque a reação de hidrólise do brometo de metila caminha via S_N2, preferindo o choque bimolecular no lugar da clivagem heterolítica para formar o CH_3^+ e Br^-, e o cloreto de terc-butila prefere o caminho onde o choque bimolecular não ocorra e sim a clivagem heterolítica com a formação do cátion terc-butila?
Isto será respondido em seqüência.

EFEITO DA ESTRUTURA DO SUBSTRATO NOS MECANISMOS S_N1 E S_N2

A estruturada cadeia hidrocarbônica do substrato que sofrerá ataque nucleofílico é sem dúvida o fator mais decisivo na escolha do caminho mecanístico via S_N1 ou S_N2. Para que o mecanismo **S_N1** seja o de mais baixa energia é necessário que tenhamos a formação de um **carbocátion**. Desta maneira, ***quanto mais estável for o carbocátion a ser formado, menor a energia necessária para a sua formação e mais favorável a reação via S_N1***. Como discutimos no no capítulo 1 e 5, os carbocátions são espécies muito elétrons-deficientes e são estabilizadas por grupamentos ligados a eles que tenham a possibilidade de dispersar esta carga positiva. Quanto mais elétron-doador for o grupo, mais estável será este carbocátion e conseqüentemente mais favorável será o mecanismo via S_N1. O átomo de hidrogênio, quando diretamente ligado ao carbono catiônico, não cumpre satisfatoriamente este papel de estabilizá-lo, devido ao seu pequeno tamanho e pouca disponibilidade de dispersão de carga. Por outro lado, o grupo metila, quando diretamente ligado ao carbono catiônico, pode abaixar sua energia, mediante o fenômeno da **hiperconjugação** (uma ressonância de elétrons σ), como mostrado na figura 6.12.

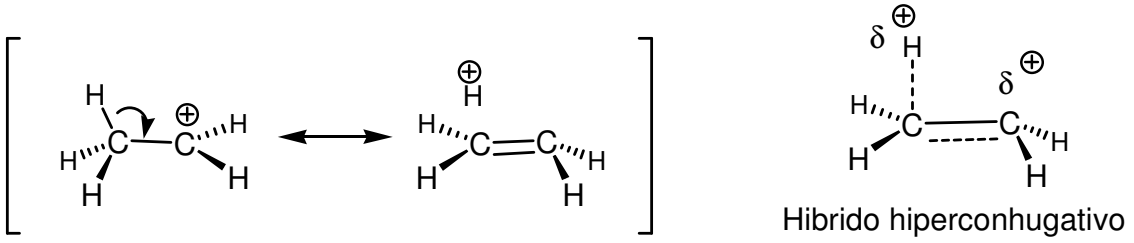
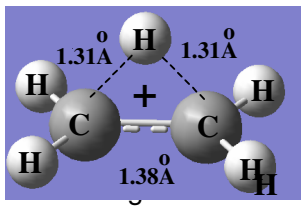


Figura 6.12

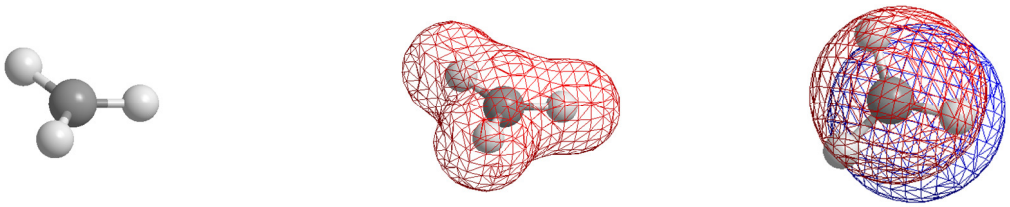
Cálculos computacionais baseados na **teoria dos orbitais moleculares** na metodologia *ab início* MP2 6-311++G**, prevêem a estrutura do **cátion etila** na forma onde o hidrogênio encontra-se eqüidistante dos dois átomos de carbonos, como mostrado na figura6.13, a seguir. Este efeito da **dispersão de carga** do grupo metila abaixa a energia do cátion, tornando-o mais estável.



Entretanto, somente um grupo metila não é o suficiente para tornar o carbocátion suficientemente estável e não é observado em solução ***um cátion metila, nem carbocátions primários, não devendo ser jamais proposto como intermediários em meio solvatado.***
Quando duas metilas são ligadas ao carbono catiônico, temos a possibilidade de existência de um carbocátion secundário, mas dependerá também de outros fatores, como tipo de solvente e tipo de nucleófilos presentes, entre outros parâmetros. ***Carbocátions secundários são casos limites***, que devemos ter muito cuidado na análise.
Por outro lado**,** quando três metilas encontram-se ligados ao carbono, temos um carbocátion bem estável e podemos até generalizar que ***carbocátions terciários são muito prováveis e normalmente se formam durante uma reação, levando preferencialmente ao mecanismo S_N1.***
Veja na figura 6.14 as estruturas do cátion metila e do terc-butila. Note a maior dispersão de carga no **cátion terc-butila**, o que o torna estável o suficiente para existir como **intermediário de reaç**

Cátion metila

Modelo de bolas Potencial molecular eletrostático LUMO



Cátion terc-butila

Modelo de bolas potencial molecular eletrostático LUMO

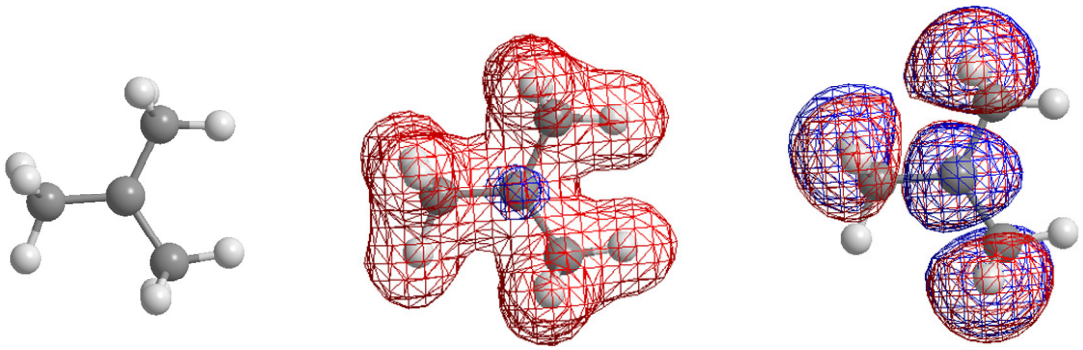


Figura 6.14

Outros grupos **elétrons-doadores** diferentes de metilas também podem estabilizar de forma satisfatória um carbocátion (reveja também no capítulo 5). Efeitos como o da ressonância com elétrons π e com elétrons *n* não ligados em heteroátomos, como o oxigênio, nitrogênio ou outros, são mais importantes que o da hiperconjugação e podem conduzir a formação do **carbocátion** e ao **mecanismo S_N1**. Cátions alila e cátions benzila podem ser propostos como intermediários em meio solvatado, principalmente se forem secundários ou terciários (figura 6.15). Estes íons se forem primários, só se formam em condições especiais de solvente e nucleófilos, como veremos mais adiante.

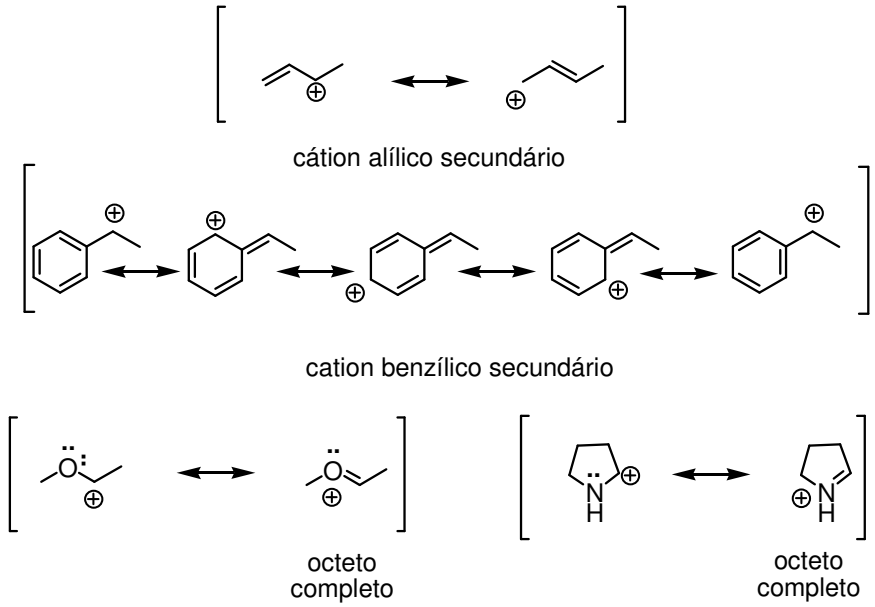


Figura 6.15

Na tabela 6.3, a seguir, mostramos a estabilidade relativa de alguns íons carbocátions em relação ao **cátion metila**. Estes dados foram calculados usando a **teoria dos orbitais moleculares**, na metodologia semi-empírica PM3 (Veja mais em: A.M. El-Nahas; T. Clark *J.Org. Chem* **1995**, *60*, 8023). Esta tendência de estabilidade de carbocátions pode ser ***experimentalmente comprovada*** em anos recentes, mediante a medida da afinidade por hidreto em fase gasosa de alguns carbocátions e mostrada na tabela 6.4. ***Quanto maior o valor de afinidade por hidreto, menos estável é um carbocátion. Valores relativamente menores de afinidade por hidreto mostram a maior estabilidade relativa deste carbocátions.*** Vejamos nas tabelas 6.3 e 6.4, a seguir, que os valores teóricos seguem a mesma tendência que os valores obtidos por cálculos computacionais

Substituinte G **energia relativa (Kcal. Mol^{-1}).**

H	0
CH_3	-29.0
OH	-51.4
CH_3O	-57.6
fenila	-56.3
CH_2=CH	-43.3
NH_2	-80.2

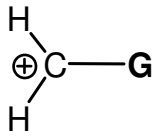


Tabela 6.3

R+ + H- → R-H $-\Delta G^{o}$ = afinidade por hidreto

Afinidade por hidreto (-Kcal/Mol)

CH_3+	**314**
CH_3CH_2+	**274**
$(CH_3)_2CH$+	**247**
$(CH_3)_3C$+	**230**
CH_2=$CHCH_2$+	**256**
CH_2=CHCH+CH_3	**237**
$C_6H_5CH_2$+	**233**
C_6H_5CH+CH_3	**226**
C_6H_5C+$(CH_3)_2$	**220**

Tabela 6.4

Em geral estes dados nos conduzem sempre à mesma tendência, onde a ordem de estabilidade de carbocátions seria: **carbocátions terciários > carbocátions secundários > carbocátions primários.**

Exercício resolvido: explique, usando a teoria VB, o porquê de o grupo amino ser mais estabilizador de cátions que o grupo **hidroxila**.

Resposta:

Tanto o grupo **hidroxila**, quanto o grupo **amino** tem átomos do segundo período e tem elétrons não ligados, podendo fazer ressonância, como mostrado abaixo.

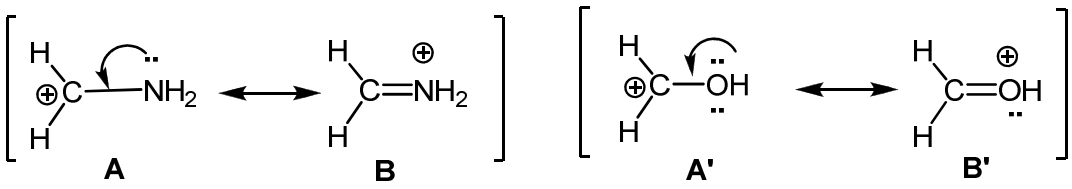


Figura 6.16

As estruturas B e B' contribuem mais que a A e A' aos híbridos de ressonância, pois elas tem os octetos completos em todos os átomos de segundo período. Entretanto, devido a maior eletronegatividade do oxigênio (E_N=3.5) em relação ao nitrogênio (E_N=3.0), a estrutura B' contribui menos ao seu híbrido em reação a contribuição de B ao seu híbrido. Assim, a dispersão de carga ocasionada pelo grupo amino é mais significativa que a do grupo hidroxila.

O efeito do substrato também tem grande importância na S_N2. Como no mecanismo **S_N2** há uma **colisão bimolecular** obrigatória na etapa lenta, quanto mais espacialmente impedida, mais difícil será a colisão, dificultando o ataque do nucleófilo. **Efeitos estéricos** na cadeia hidrocarbônica em **substratos primários**, onde a S_N2 é o caminho preferencial, mostram este efeito.
Mostramos na figura 6.17, as estruturas moleculares contendo de cada um dos substratos primários mostrados na tabela. ***Note que quanto mais impedido estericamenteo carbono ligado ao bromo, mais lenta é a reação.***

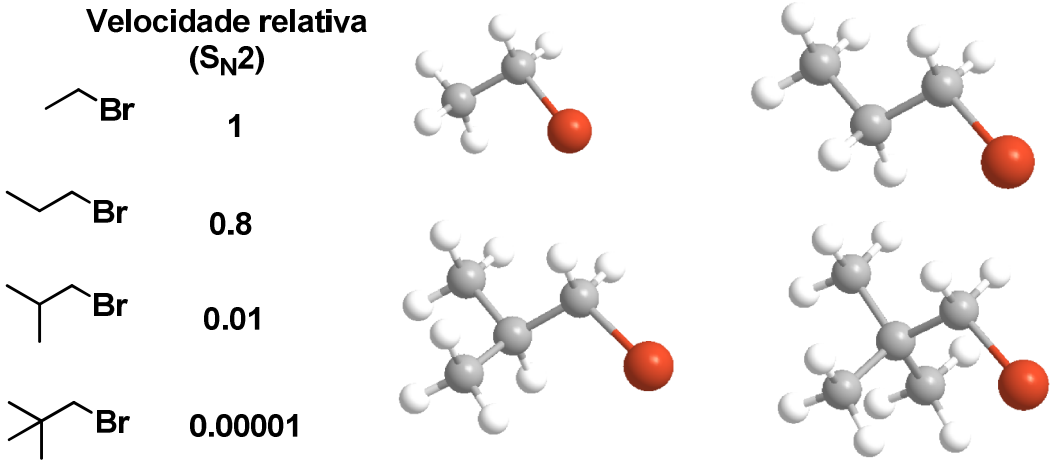


Figura 6.17

Substratos secundários sofrem choque bimolecular com mais dificuldade que os primários e principalmente ***os terciários não sofrem colisão bimolecular***, sendo a velocidade via o mecanismo S_N2 praticamente nula. Note como o acesso do nucleófilo ao carbono eletrofílico fica muito difícil, devido à presença das três metilas ligadas a ele (figura 6.18).

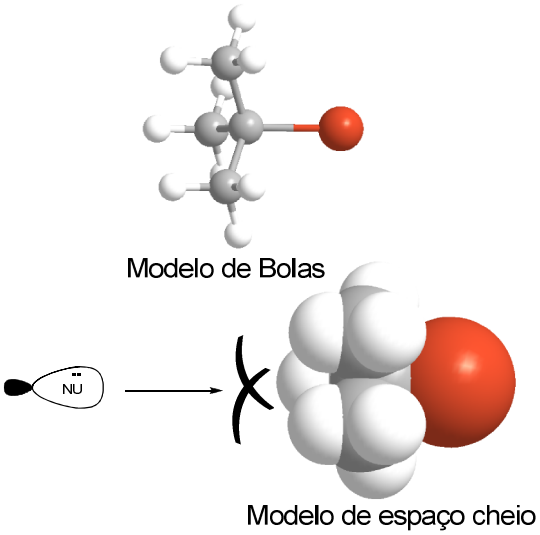


Figura 6.18 Impedimento estérico no carbono terciário.

Neste caso, o caminho S_N1 é o mais favorável, devido à possibilidade da formação do **carbocátion terciário** ser de energia menor que o choque bimolecular com o brometo de terc-butila. Note que quando a velocidade via o mecanismo S_N2 é alta a velocidade via o mecanismo S_N1 é baixa e vice-versa, como mostrada na figura 6.19.

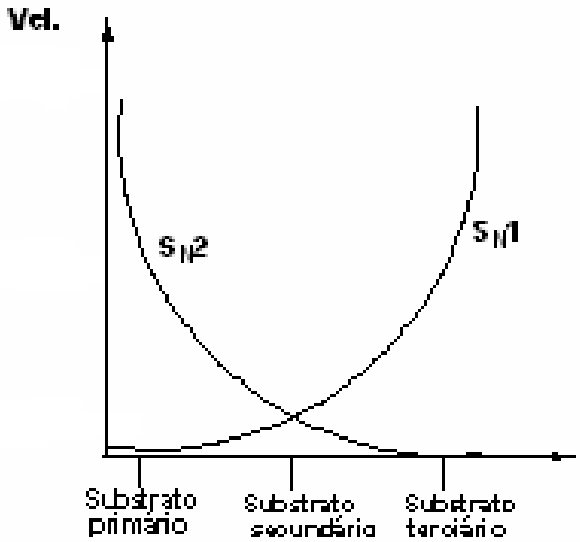


Figura 6.19

Podemos notar neste gráfico, que os substratos secundários podem escolher o caminho mecanístico S_N1 ou S_N2, dependendo de outros parâmetros, que iremos discorrer em seguida. Estes substratos são classificados como "linha de fronteira" entre os mecanismos S_N1 e S_N2 ou em inglês "borderline mechanism". Na verdade, ***os mecanismos do tipo S_N1 e S_N2 são extremos contínuos de uma variação tênue de mecanismos alternativos***. Estudar cada uma destas variações tênues foge aos objetivos deste livro introdutório.

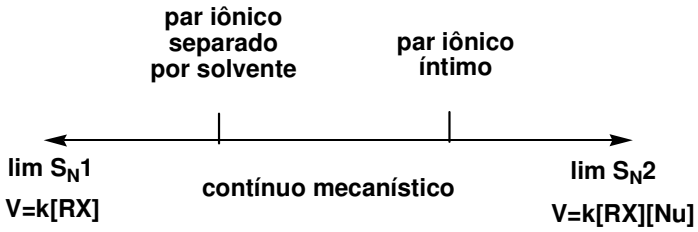


Figura 6.20

A importância de entendermos o porquê de uma reação S_N "escolher" um ou outro mecanismo (S_N1 ou S_N2) pode nos fazer melhorar a velocidade de uma dada reação, como continuaremos a mostrar na seqüência deste capítulo.

EFEITO DA ESTRUTURA DO GRUPO ABANDONADOR NOS MECANISMOS S_N1 E S_N2

Para entendermos o efeito de um determinado parâmetro na velocidade de uma reação, têm que se conhecer qual o tipo de mecanismo esta reação de estudo está caminhando. Nos dois extremos mecanísticos o grupo abandonador X está presente na **lei cinética**. Observamos que nos estados de transição das etapas lentas (controladoras da velocidade) para S_N1 e para S_N2, os elétrons estão em "fluxo" para o grupo abandonador (figura 6.21). Assim, ***quanto melhor o grupo abandonador estabilizar os elétrons que lhe são proferidos, melhor será este grupo abandonador* e *mais velozes serão tanto as reações que caminham por S_N1 tanto as reações que caminham por S_N2.***

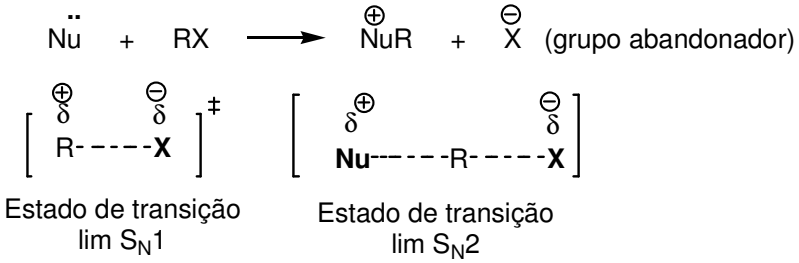


Figura 6.21

Para avaliarmos a eficiência de um grupo abandonador, podemos fazer uma comparação com a estabilidade das bases conjugadas, pois: ***quanto mais fraca for a base conjugada do***

grupo abandonador, melhor o grupo abandonado, devido ao fato deste conseguir estabilizar melhor os elétrons que "estão saindo". Assim, podemos usar uma tabela de ácidos e bases (capítulo 4) e avaliar a força da base conjugada do correspondente grupo abandonador. Vejamos um exemplo prático nas reações mostradas na figura 6.22..

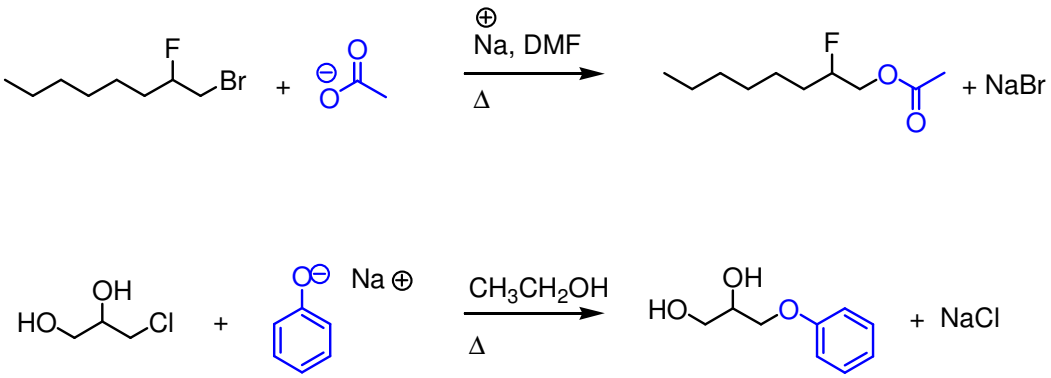


Figura 6.22

No primeiro exemplo na figura 6.22, a reação de S_N ocorre seletivamente entre o oxigênio do acetato (nucleófilo) e o carbono ligado ao bromo (eletrófilo). Observe, que a reação entre o nucleófilo e o carbono ligado ao átomo de flúor não ocorre. Poderíamos prever isto, uma vez que ***o íon brometo é um grupo abandonador muito melhor que o íon fluoreto***. Podemos chegar a esta conclusão observando a estabilidade dos íons Br^- e F^- mediante as forças dos seus correspondentes ácidos conjugados (consulte a tabela 4.1). O pKa do HBr é aproximadamente -10 e o pKa do HF é de +3.2. ***Como o ácido bromídrico é muito mais forte que o ácido fluorídrico, sua correspondente base conjugada Br^- é muito mais estável (fraca) que o F^-. Assim concluímos que o íon Br^- é muito melhor como grupo abandonador.***

No segundo exemplo da tabela 6.22, a reação nucleofílica do íon fenolato (base conjugada do fenol) ocorre seletivamente no carbono que porta o átomo de cloro e não nos carbonos que portam as hidroxilas. O raciocínio é o mesmo mostrado no caso anterior. O íon cloreto é uma base (grupo abandonador) muito mais estável que o íon hidróxido, devido ao HCl (pKa=-8) ser muito mais ácido que a água (pKa=+15.7, ácido conjugado do íon OH^-).

RESUMINDO:

GRUPO QUE SAI = BASE FORTE = GRUPO ABANDONADOR RUIM

GRUPO QUE SAI = BASE FRACA = BOM GRUPO ABANDONADOR

Figura 6.23

Exercícios resolvidos:

1-Em cada par de reações mostradas na figura 6.24, diga qual deve ser a mais rápida.

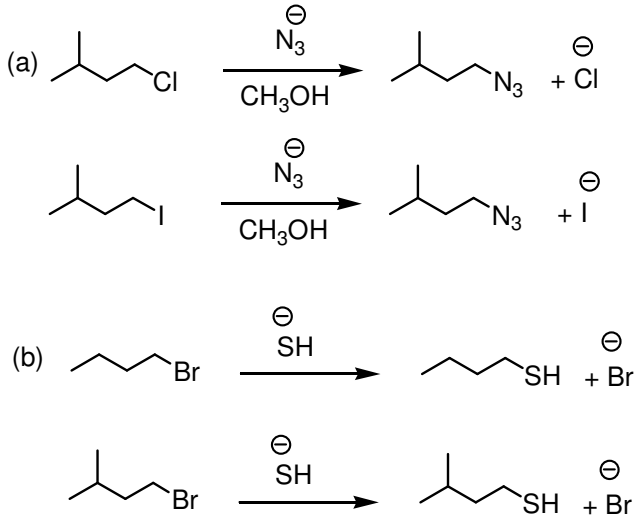


Figura 6.24

Respostas comentadas:

(a) O único parâmetro que muda entre as reações é ***a eficiência do grupo abandonador***. O íon iodeto (pKa do HI =-11) e melhor grupo abandonador que o íon cloreto (pKa do HCl = -7). Desta forma a segunda reação é bem mais rápida, e ocorre via o mecanismo S_N2 (não temos a formação de carbocátions primários!).
(b) Novamente estas reações ocorrem via S_N2. O grupo abandonador é o mesmo para as duas reações, mas a reação com o 3-metil-1-bromobutano é mais lenta, devido ao maior impedimento estérico causado pela metila no carbono 3, que dificulta o ataque nucleofílico. A reação mais rápida é a primeira.

2- Quais moléculas reagiriam mais rapidamente com CN^- (nitrila).

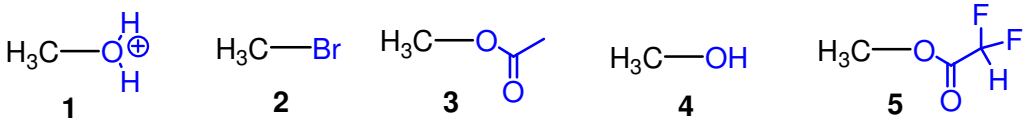


Figura 6.25

Resposta: O primeiro passo para responder esta questão é saber quem são os melhores grupos abandonadores (depois de abandonar!). Estes seriam:

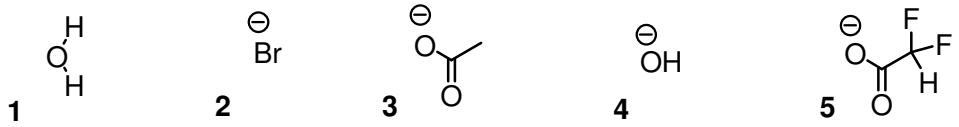


Figura 6.26

Os grupos abandonadores mais eficientes seriam as **bases mais fracas**. Para saber quem são temos que saber quais os ácidos conjugados de cada uma destas bases e conhecer seus pKa's (consulte a tabela 4.1).

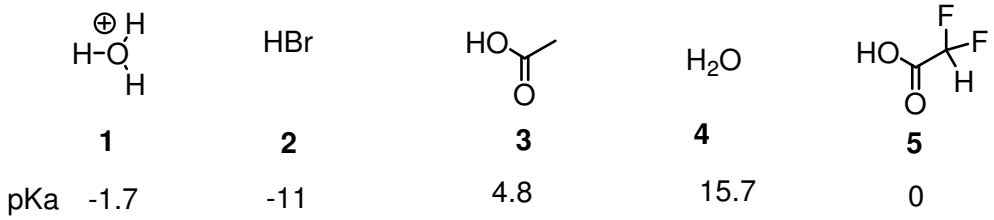


Figura 6.27

Como ***quanto mais ácido, mais fraca é sua base conjugada***, a ordem crescente de reatividade frente à nitrila é a mostrada na figura 6.28.

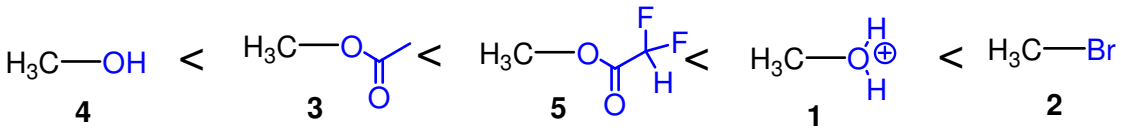


Figura 6.28

3-Explique o porquê da reação de substituição nucleofílica não ocorre no bromo-benzeno, nem por S_N1 nem por S_N2. Explique detalhadamente, fazendo desenhos tridimensionais, se necessário.

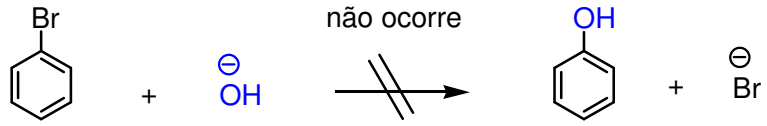


Figura 6.29

Resposta: a reação nucleofílica via S_N2 seria de altíssima energia, uma vez que o ataque do nucleófilo deveria ser pelo lado posto ao grupo abandonador. Mesmo que o ataque ocorresse em uma trajetória diferente a ideal, a densidade eletrônica negativa acima e abaixo do anel aromático impediria a aproximação de outro núcleo negativo (figura 6.30). Por outro lado, o caminho via S_N1 também não ocorre em condições usuais, pois o carbocátion gerado seria secundário em carbono sp^2. Como o carbono sp^2 possui maior **caráter s** (33%) que o carbono saturado sp^3, ele é mais eletronegativo e não porta eficientemente a carga positiva. Desta maneira o bromobenzeno é inerte em meio alcalino aquoso.

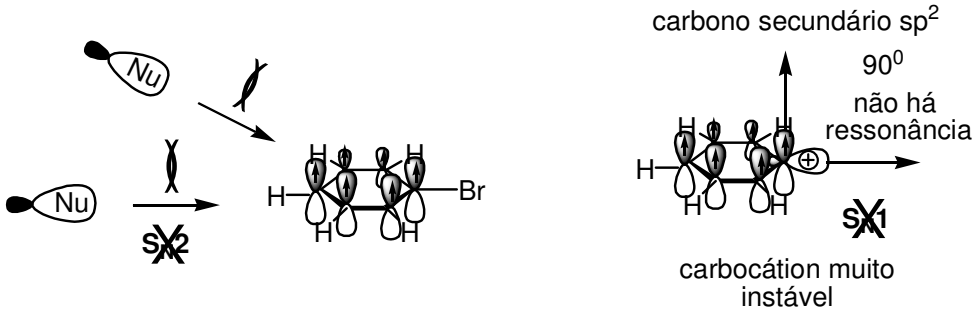


Figura 6.30

Em alguns casos, o grupo abandonador é muito ruim e temos que fazer um artifício para transformá-lo em um grupo abandonador melhor. Nos dois exemplos abaixo, a hidroxila (que é um grupo abandonador ruim) foi transformada em cloro, que é um ótimo grupo abandonador, favorecendo posteriores reações de SN nestes substratos.

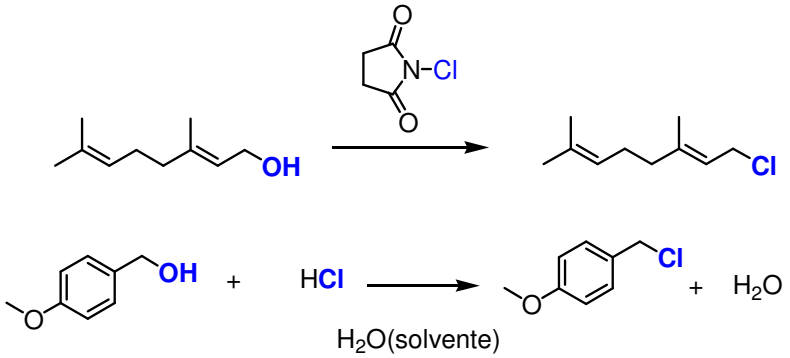


Figura 6.31

Exercício resolvido: Proponha um mecanismo razoável para a segunda reação na figura anterior.

Resposta: Mesmo sendo um álcool primário, a presença do sistema aromático e principalmente o grupo metoxila em posição *para*, permite uma proposta via S_N1, passando por um carbocátion razoavelmente estável. Sem fatos experimentais, a proposta via S_N2 também não pode ser considerada absurda. Este é um caso intermediário ou no inglês "boardline". Veremos adiante, que as condições escolhidas, como solvente e concentração do ácido, podem alterar o mecanismo desta reação.

Uma proposta razoável:

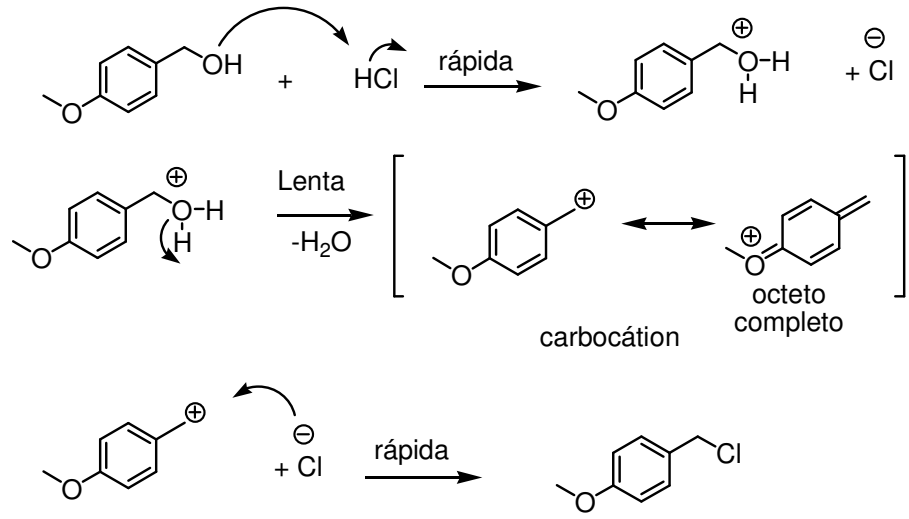


Figura 6.32

No exemplo a seguir, mostramos um caso onde à mudança de meio reacional pode fazer funcionar uma reação que não funciona. A reação do butan-1-ol com cianeto de sódio em meio aquoso neutro não ocorre (figura 6.33).

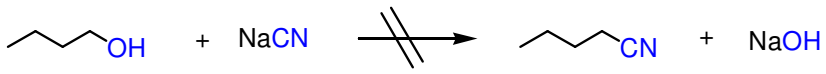


Figura 6.33

Entretanto, esta reação ocorre em meio ácido (cuidado! O HCN é muito tóxico, devendo ser manipulado em capela, com exaustão adequada). Esta reação ocorre(figura 6.34), devido à protonação prévia do butanol, transformando a hidroxila (grupo abandonador ruim) em água, que é um ótimo grupo abandonador (figura 6.35).

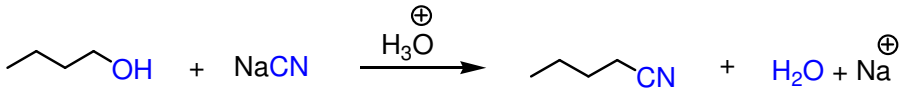


Figura 6.34

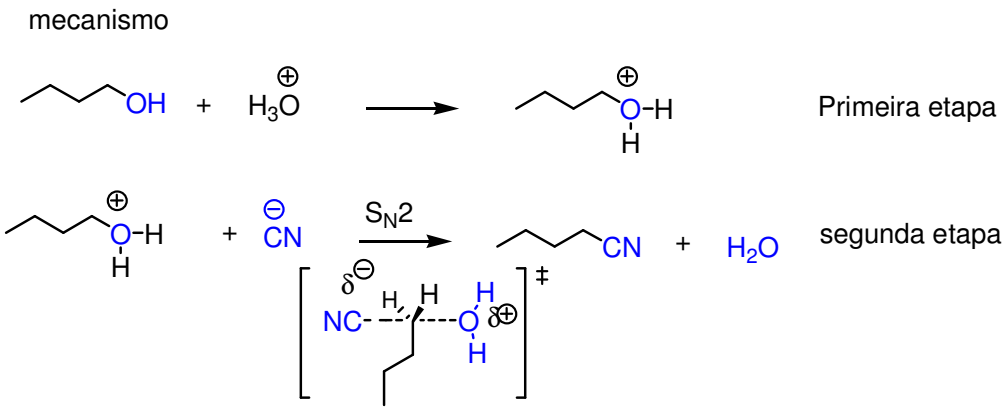


Figura 6.35

Cabe destacar que a ***única proposta razoável neste caso á a S_N2***, uma vez que este carbocátion primário não tem o efeito estabilizador do sistema aromático do exemplo anterior.

Exercício proposto: tente explicar porque o brometo de vinila (1-bromo-eteno) não reage com hidróxido de sódio em meio aquoso.

EFEITO DA ESTRUTURA DO NUCLEÓFILO NOS MECANISMOS S_N1 E S_N2

Discutimos com detalhes a definição de nucleófilo no capítulo 5. ***Um nucleófilo é uma espécie que atua como elétron-doador para um eletrófilo, em uma reação***. Assim, quanto mais forte for à tendência desta espécie (genericamente representada como **Nu**) maior é a sua força nucleofílica. Os nucleófilos podem ser espécies neutras ou negativas (ânions). Existe uma relação entre a força de uma espécie como ***nucleófilo*** e sua ***força como base*** (veja capítulo 4). Entretanto, cabe ressaltar que ***a determinação da força básica tem origem em medidas termodinâmica e a determinação da força nucleofílica por medidas cinéticas.*** Para a determinação de uma escala de força nucleofílica, uma reação de referência foi estipulada, a reação do metanol com o iodeto de metila em metanol como solvente (solvente prótico) a 25°C. A escolha foi feita, pois a reação só poderia seguir um mecanismo S_N2, onde a força do nucleófilo é importante. O estudo cinético foi feito e a sua constante de velocidade κ_{ref} determinada. A reação entre o iodeto de metila com vários diferentes nucleófilos foi efetuada e em cada caso a constante de velocidade κ_{Nu} medida. Foi criada uma nova constante N, chamada de **constante nucleofílica** que é igual ao logaritmo da razão entre a constante de velocidade obtida pelo nucleófilo em estudo (κ_{Nu}) e a constante de velocidade obtida na reação de referência (κ_{ref}). ***Quanto maior a constante nucleofílica mais nucleófilo será a espécie***. Na tabela 6.5 mostramos alguns valores de constantes nucleofílicas.

reação de referência

$$CH_3OH + CH_3I \xrightarrow{\kappa_{ref}} CH_3OCH_3 + HI$$

$$\mathbf{N_{Nu} = \log (\kappa_{Nu} / \kappa_{ref})}$$

Nu	**N**	**pKa** $_{\text{ácido conjugado}}$
CH_3OH	0	-1.7
CH_3O^-	6.3	16
$CH_3CO_2^-$	4.3	4.8
F^-	2.7	3.4
Cl^-	4.4	-5.7
Br^-	5.8	-7.7
I^-	7.4	-10.7
NH_3	5.5	9.3
$(CH_3CH_2)_3N$	6.7	10.7
$(CH_3CH_2)_3P$	8.7	8.7
CN^-	6.7	9.3
PhO^-	5.8	9.9
PhS^-	9.9	6.5

Tabela 6.5

Algumas generalizações são necessárias, visando à organização dos estudantes na previsão da força nucleofílica.

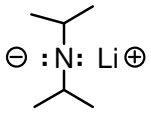
1- Observe que **o íon metóxido** é muito mais nucleofílico que o **metanol**. Uma regra geral é que ***uma espécie é sempre mais nucleofílica que seu ácido conjugado.***

2- Em átomos do mesmo período na tabela periódica, e nos casos onde efeitos estéricos sejam semelhantes, a espécie ***mais básica será mais nucleofílica***. $NH_3>H_2O$ e $CH_3^->NH_2^->OH^->F^-$

3- Em átomos do ***mesmo grupo e períodos diferentes***, quanto maior o número atômico do átomo mais nucleofílico. $(CH_3CH_2)3P>$ $(CH_3CH_2)3N$; $I^->Br^->Cl^->F^-$; $PhS^->PhO^-$. Nestes casos o maior tamanho do átomo torna-o mais **polarizável**, ***efeitos do solvente*** devem ser considerados neste caso, nas discorreremos com detalhes mais adiante.

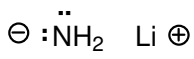
4- Em átomos do mesmo período, quanto menor a eletronegatividade deste átomo, mais nucleofílica será a molécula. Exemplo: $(CH_3)_3P > (CH_3)_2S$; $(CH_3)_2P^- > CH_3S^-$.

5- **Impedimentos estéricos** acentuados dificultam a nucleofilicidade das moléculas e íons, como podemos constatar na figura 6.36.



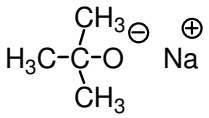
LDA
diisopropilamideto de lítio

base forte/não nucleofílica

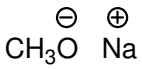


amideto de Lítio

base forte/muito nucleofílica



terc-butoxido de sódio
base forte/muito pouco nucleofílica



metóxido de sódio
base forte/muito nucleofílica

Figura 6.36

A força nucleofílica vem sendo também avaliada pela teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO). Nesta teoria, observamos a ***energia do orbital ocupado de mais alta energia (HOMO) uma vez que os elétrons são oriundos deste orbital para a reação nucleofílica com o eletrófilo.*** A seguir mostramos uma tabela 6.6 valores de HOMO de alguns nucleófilos. Note que a tendência é muito parecida com o discorrido anteriormente.

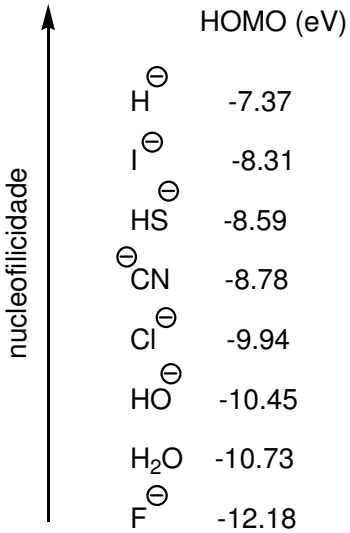


Tabela 6.6

Entretanto, os efeitos da ***estrutura do solvente*** têm grandes influencias na ordem das **nucleofilicidades**, mas as explicações dadas até o momento, não consideraram este efeito.

Vamos agora retornar nas **leis de velocidade** que controlam as reações via S_N1 e S_N2.

S_N2	S_N1
$V = \kappa [Nu] [E]$	$V = \kappa [E]$

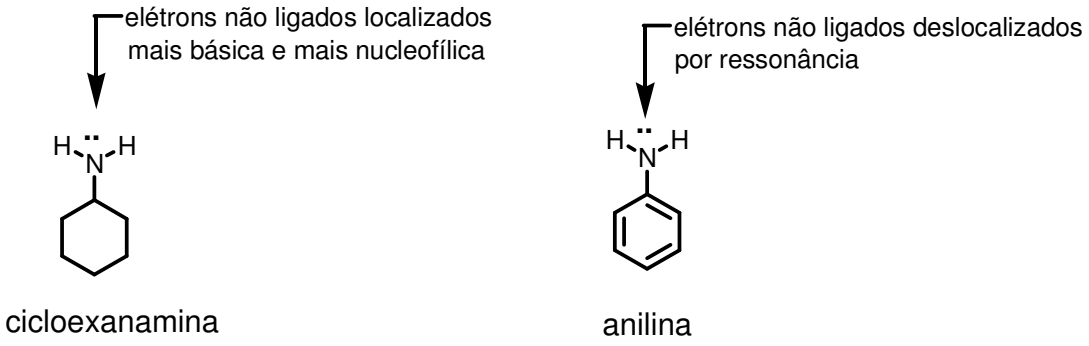
Nu= nucleófilo; E = eletrófilo.

Observando estas equações, concluímos que ***a concentração e a força do nucleófilo (Nu) só influenciam na velocidade das reações que ocorrem via o mecanismo S_N2. Isto ocorre logicamente pela ausência do termo [Nu] nas reações via S_N1***. Na verdade, experimentos sobre a modificação da concentração e ou qualidade do nucleófilo, são essenciais na determinação do tipo de mecanismo de uma dada reação.

Exercícios resolvidos:

(1) Explique o porquê de a anilina ser um pior nucleófilo que a cicloexilamina.

Resposta:



Faça você mesmo as estruturas canônicas da **anilina**

Figura 6.37

(2) Durante a síntese efetuada por ***R.B. Woodward*** para a **Estriquinina** (um veneno natural) há uma troca de um grupo funcional **amina** terciária para um grupo funcional **nitrila**, como vemos na figura 6.38.

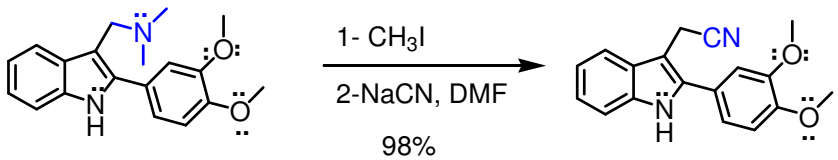


Figura 6.38

Esta conversão é efetuada em duas etapas, simbolizadas pelos números 1 e 2 em cima da seta de reação.
(a) porque a reação é totalmente seletiva somente neste nitrogênio e não nos outros heteroátomos da molécula?
(b) mostre, indicando o fluxo de elétrons com setas, cada etapa mecanística de reação e qualifique-as (S_N1 ou S_N2).
(c) Porque a reação direta do cianeto de sódio sobre a amina inicial (etapa 2) não funcionaria?
(d) Leia item em seguida (efeito do solvente), volte para este exercício e tente explicar porque se usou o DMF como solvente.

Repostas:

(a) O nitrogênio da **amina terciária** assinalado é mais nucleofílico que o nitrogênio da amina secundária. Isto se dá devido à deslocalização por **ressonância** dos elétrons da amina secundária. Este par de elétrons faz parte o sistema **aromático** (capítulo 9) do indol. O par de elétrons não ligados da amina terciária está localizado, sendo mais nucleofílico. Na comparação com os oxigênios, átomos neutros com menor eletronegatividade são mais nucleofílicos (E_NO=3.5 e E_NN= 3.0). Além disto, os elétrons não ligados dos éteres estão em **ressonância** com o anel aromático, sendo menos nucleofílicos.

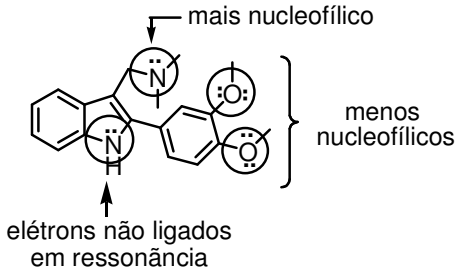


Figura 6.39

(b) Uma proposta mecanística está mostrada na figura 6.40.

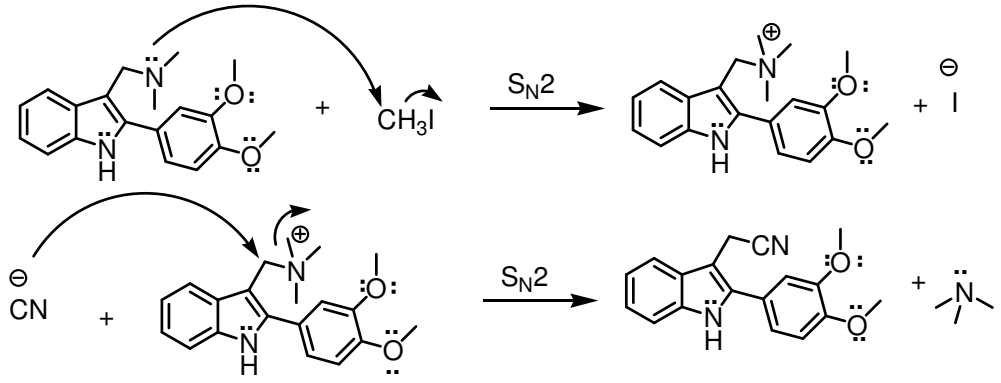


Figura 6.40

(c) A reação não ocorre devido à impossibilidade de formação do péssimo grupo abandonador aniônico $(CH_3)_2N^-$. Esta é uma base muito forte (grupo abandonador ruim) devido ao seu ácido conjugado ($(CH_3)_2NH$) ser muito fraco (pKa = 36!) A reação prévia com iodeto de metila, torna a amina terciária em um cátion amínio quaternário, sendo este um bom grupo abandonador, como mostrado na figura 6.41.

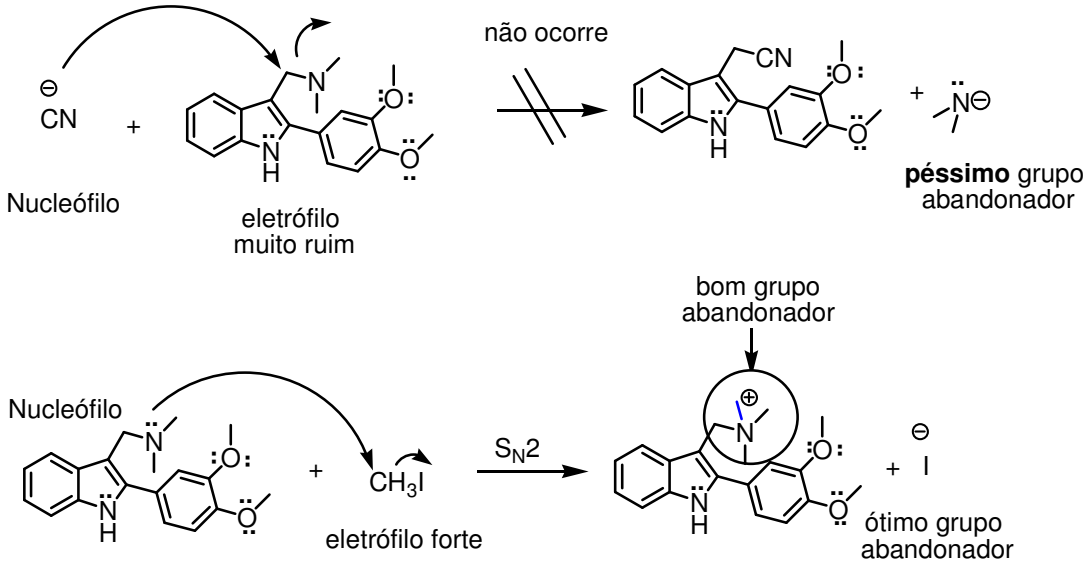


Figura 6.41

(d) a dimetilformamida solvata bem **cátions**, deixando a nitrila "livre" para atuar como nucleófilo, como mostrado na figura 6.42.

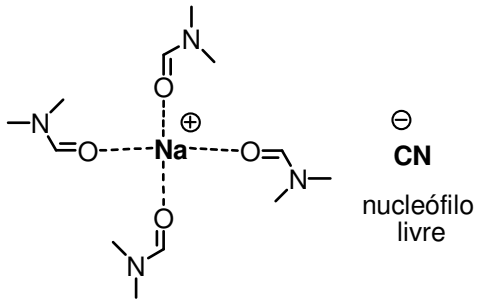


Figura 6.42

EFEITO DA ESTRUTURA DO SOLVENTE NOS MECANISMOS S_N1 E S_N2

Um dos efeitos menos discutidos em cursos de graduação em química orgânica introdutória e provavelmente um dos mais importantes é o efeito dos solventes na posição do equilíbrio* e na cinética das reações. Os **efeitos intrínsecos** são aqueles que acontecem quando a molécula está no vácuo ou em **fase gasosa** e a somente efeitos moleculares como os de ressonância, efeitos polares e estereoquímicos podem ser considerados na estabilização de íons ou moléculas. Estes efeitos atuam na ordem de 10-100Kcal/mol. Entretanto, as **energias de solvatação** podem estabilizar íons ou moléculas na ordem de 100-400Kcal/Mol!

Em muitos casos, as explicações de fenômenos químicos em solução vêm sendo analisadas considerando somente os efeitos intrínsecos e normalmente os efeitos de solvatação são desconsiderados. Isto pode levar a distorção da "verdade", uma vez que, como vimos os efeitos de solvatação podem, em alguns casos, ultrapassar a importância dos efeitos intrínsecos.
Os efeitos dos solventes na posição do equilíbrio ácido-base está abordado em detalhes no livro "Ácidos e Bases em química orgânica; Costa, Ferreira, Esteves & Vasconcellos, editora Bookman, 2005"
Assim, a escolha de um **solvente** ou mistura de solventes para uma dada reação deve obedecer a critérios bem definidos, para favorecer o rendimento e velocidade desta reação.

1-***O primeiro critério e o mais fundamental é a solubilidade, pelo menos parcial, dos reagentes (soluto) no solvente.*** Esta é a condição para a obtenção de uma reação homogênea, permitindo que a **colisão efetiva** entre os reagentes.

2-o segundo critério é que os solventes ***sejam inertes no meio reacional***, não reagindo com os reagentes. Por exemplo, ***não podemos fazer*** a reação do amideto de sódio com o brometo de alila em água como solvente. Por quê? Porque o amideto é muito básico e reagirá imediatamente com a água, não reagindo com o brometo de alila como queremos (figura 6.43, rever reações ácido-base, capítulo 4).

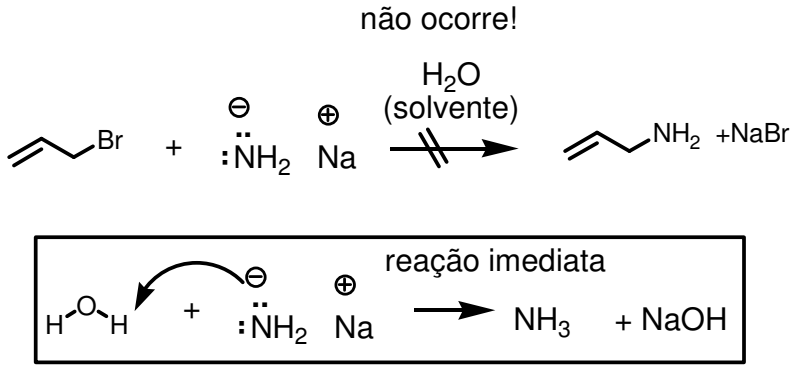


Figura 6.43

No caso onde ***o solvente é o reagente da reação***, chamamos de **reação de solvólise**, como na etanólise do cloreto de cumila, mostrado na figura 6.44.

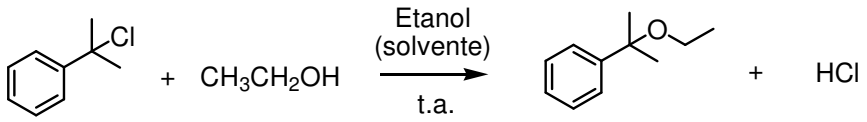


Figura 6.44

Atendendo estes dois critérios, devemos agora observar se a estrutura do solvente tende a **acelerar** ou **retardar** a **velocidade da reação** em estudo. Uma das propriedades mais importantes a analisar é a **constante dielétrica do solvente** (**ε**). A constante dielétrica de um solvente é uma propriedade macroscópica que mede a capacidade de um dado solvente

separar eficientemente cargas opostas. É uma medida física obtida em um capacitor. ***Quanto maior o valor da constante dielétrica de um solvente, mais polar é este solvente***, dissolvendo com maior ou menor habilidade e interagindo diferentemente durante a reação em estudo. Mostramos na tabela 6.7 valores experimentais de **constante dielétrica** de solventes usuais nos laboratórios de química.

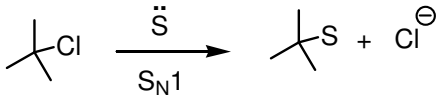
		Solventes apróticos		***solventes próticos***	
Não polares (ε)		**polares**	**(ε)**	**polares**	**(ε)**
hexano	1.9	piridina	12	ácido acético	6.1
CCl_4	2.2	acetona	21	ácido trifluoroacético	8.6
dioxana	2.2	hexametilenoforforotriamida (**HMPA**)	30	álcool terc-butílico	12.5
benzeno	2.3	nitrometano	36	amônia (líquida)	22
dietiléter	4.3	N, N-dimetilformamida (**DMF**).	37	etanol	24.5
clorofórmio	4.8	acetonitrila (CH_3CN)	38	metanol	32.7
tetraidrofurano	7.6	dimetilsulfóxido (**DMSO**)	47	H_2O (água)	78

Tabela 6.7: constante dielétrica (ε) de alguns solventes comuns

Antes de analisarmos casos particulares, vamos raciocinar, considerando os aspectos cinéticos.

Quando modificamos qualquer parâmetro de uma reação e por causa disto ***diminuímos a energia de ativação (E_a) ocorre aceleração da reação. Por outro lado, se esta modificação aumenta a E_a, diminuímos a velocidade reacional*** (reveja capítulo 5). Assim, se durante a coordenada reacional houver aumento de formação de dipolos entre os reagentes e o estado de transição, a reação será favorecida (acelerada) em solventes que favoreçam esta formação de dipolos (solventes polares).

Vamos iniciar a discussão sobre a influência dos solventes na velocidade reacional com o caso das reações que se processam via o mecanismo **S_N1**. Observem na tabela 6.8, as velocidades de solvólise do cloreto de terc-butila.



S	Momento dipolar (μ)	Constante dielétrica (ε)	Velocidade relativa
CH_3CO_2H	1.68 D	6.1	1
CH_3OH	2.87 D	32.6	4
H_2O	1.84D	78	150.000

Tabela 6.8 : constante dielétrica (ε) de alguns solventes comuns versus velocidade via S_N1.

Podemos constatar que ***quanto maior a constante dielétrica do solvente, mais rápida é a reação desta solvólise***. A interpretação deste fenômeno experimental é relativamente fácil de compreender. Note que, na etapa que controla a velocidade de reação (etapa lenta) está ocorrendo uma **formação de dipolos** na estrutura do substrato até chegar à estrutura do estado de transição. Desta forma, solventes mais polares tendem a facilitar a reparação destes dipolos, diminuindo a **energia de ativação**, e conseqüentemente, acelerando-a (figura 6.45).

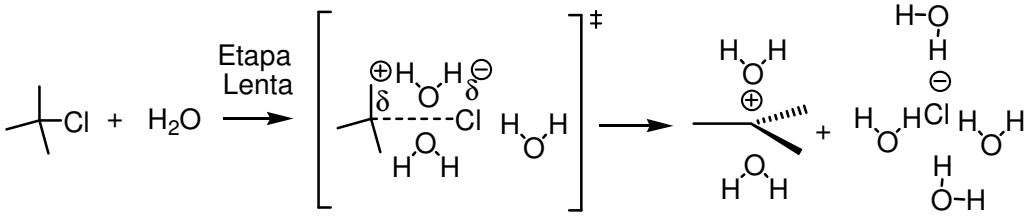
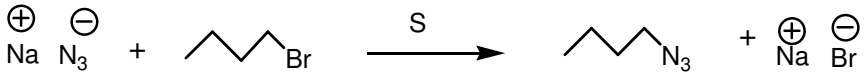


Figura 6.45

O efeito da estrutura dos solventes nas reações que ocorrem via S_N2 dependerá do tipo de reagentes. Vejamos como exemplo na reação da azida de sódio (onde o ânion azida (N_3^-) atua como nucleófilo) com o 1-bromobutano como eletrófiloe sua relação com os solventes mostrados na tabela 6.9.



1-azidobutano

S	μ(D)	ε	Vel. Rel.	Tipo de solvente
CH_3OH	2.87	33	1	Polar-prótico
H_2O	1.84	78	7	Polar-prótico
DMSO	3.96	49	1.300	Polar-aprótico
DMF	3.82	37	2.800	Polar-aprótico
CH_3CN	3.92	38	5.000	Polar-aprótico

Tabela 6.9

Uma vez que o nucleófilo azida (N_3^-) é um ânion, ele torna-se pouco reativo em presença de solventes **polares-próticos**, devido a tendência de sua solvatação por formação de **ligações de hidrogênio** (figura 6.46). Esta camada de solvatação reduz consideravelmente sua nucleofilicidade, diminuindo a velocidade da reação via S_N2.

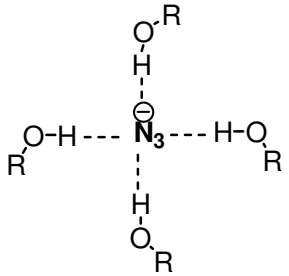


Figura 6.46

Em solventes **polares–apróticos**, onde não há a ligação entre um átomo muito eletronegativo e o hidrogênio, este efeito de solvatação do nucleófilo não ocorre. Observe que em DMF e o DMSO, que são solventes muito polares (dissolvem sais) mais são **apróticos**, a solvatação ocorre seletivamente no contra-íon Na^+, deixando o N_3^- livre para interagir como nucleófilo, o que acelera muito a reação S_N2(figura 6.47).

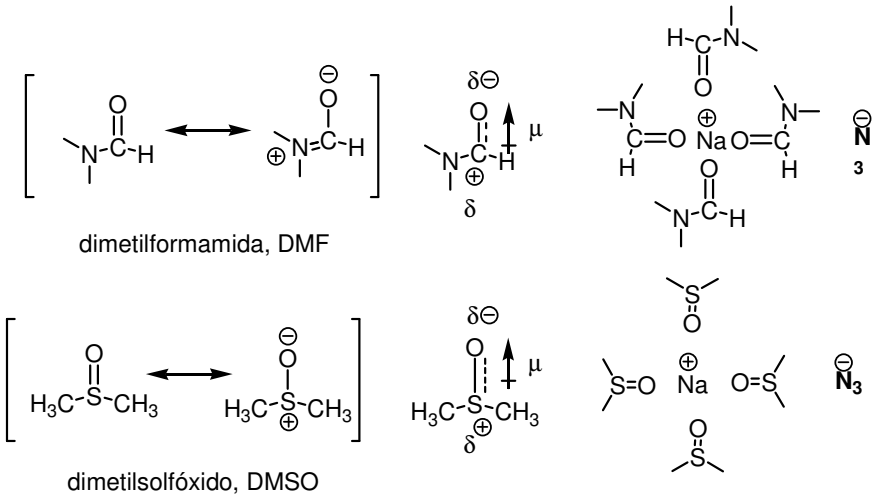


Figura 6.47

Estudos físico-químicos avançados determinaram que a ordem de nucleofilicidade em **fase gasosa** ou em **solventes apróticos** para os haletos é totalmente invertida à observada em **meio prótico**, onde a constante de nucleofilicidade **N** foi determinada (como mostramos anteriormente). Este fato indica que a origem da nucleofilicidade dos haletos está relacionada a maior ou menor solvatação dos íons. O **íon Fluoreto**, que é o **menos polarizável** dos haletos é o ***menos nucleofílico em solvente prótico***, devido a sua solvatação muito forte. Porém, em solvente aprótico ou em fase gasosa este íon é o mais nucleofílico da série dos haletos. Indo ao extremo, o **íon iodeto**, que é o íon **mais polarizável** da série, é o mais fracamente solvatado, devido a sua maior dispersão da carga negativa (figura 6.48). Assim, ele é o íon ***mais nucleofílico em meio prótico*** e o ***menos nucleofílico em meio aprótico.***

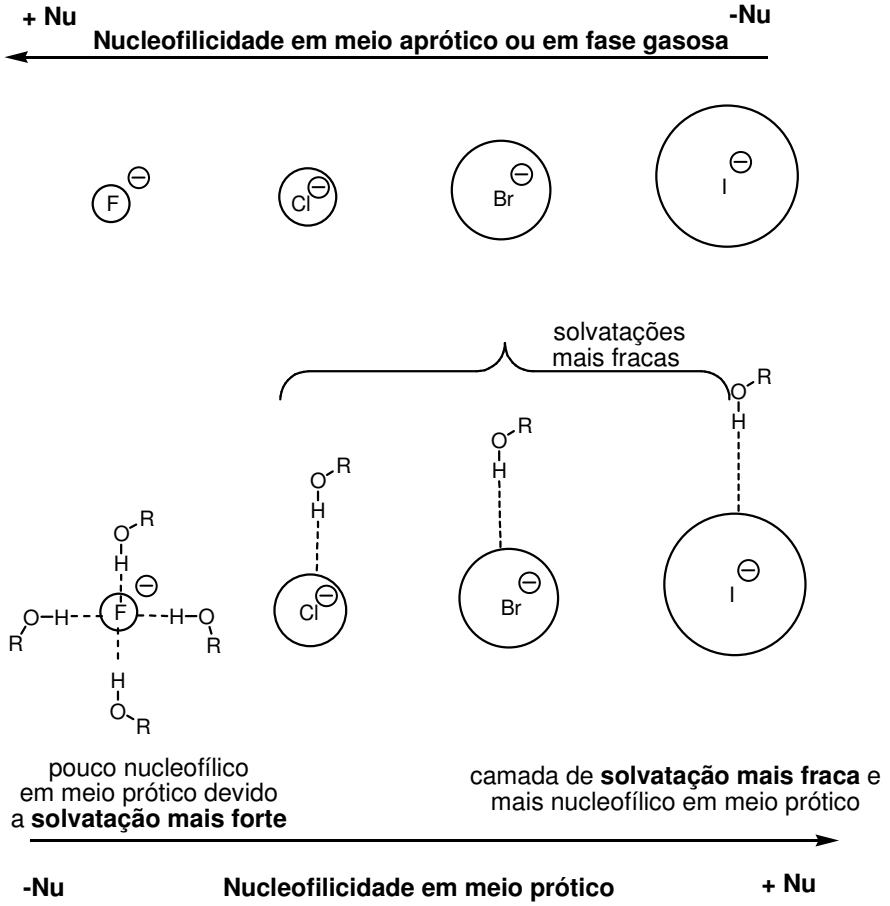
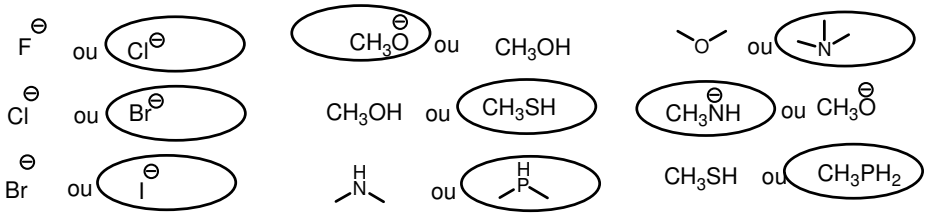


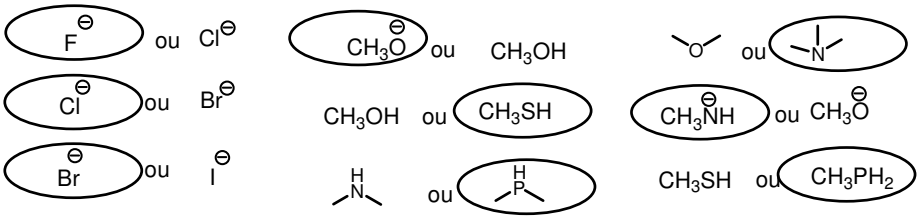
Figura 6.48

Este assunto é ainda mais detalhado e fascinante, mas desvia-nos da objetividade deste texto. ***Neste momento, vamos generalizar que esta inversão de força nucleofílica dos íons em solventes próticos e apróticos fica restrito aos íons haletos somente.***

Exercício resolvido: (1) circule o melhor nucleófilo em água como solvente.



(2) circule o melhor nucleófilo em solvente **polar aprótico**.



1.3-Reações via SN_1: carbocátions e ocorrência de rearranjos moleculares

As substituições nucleofílicas geralmente não modificam a estrutura do grupo hidrocarbônico alquílico, e o nucleófilo se liga geralmente no mesmo carbono que está ligado o grupo abandonador. Entretanto, em algumas reações via S_N1, onde há a formação de um carbocátion, observa-se experimentalmente a existência de **rearranjos moleculares** na cadeia hidrocarbônica. Observe o exemplo mostrado na figura 6.47.

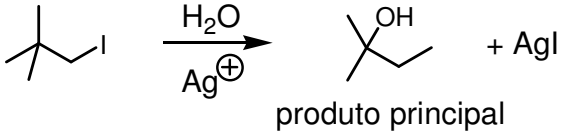


Figura 6.47

Note que devido ***à impossibilidade de formação de carbocátion primário em meio solvatado*** (muito energético), há um **rearranjo molecular**, com a migração do grupo metila durante a etapa lenta da reação (figura 6.48). Este caminho mecanístico é de mais baixa energia, pois evita a formação de um carbocátion primário, conduzindo a um **carbocátion terciário**, muito mais estável. A diferença de energia de um carbocátion terciário para um primário varia entre 25-35 Kcal. mol^{-1} sendo esta a força motriz do rearranjo. A tendência de rearranjo é sempre de ***carbocátion primário→ carbocátion secundário→ carbocátion terciário.***

Note que o grupo metila migra "carregando" seus pares de elétrons e deixando no local de onde partiu um carbocátion terciário. Este carbocátion é bem mais estável que o carbocátion primário que não se formou e isto é a força motriz para que ocorra o rearranjo molecular. Veremos alguns exercícios no final deste capítulo.

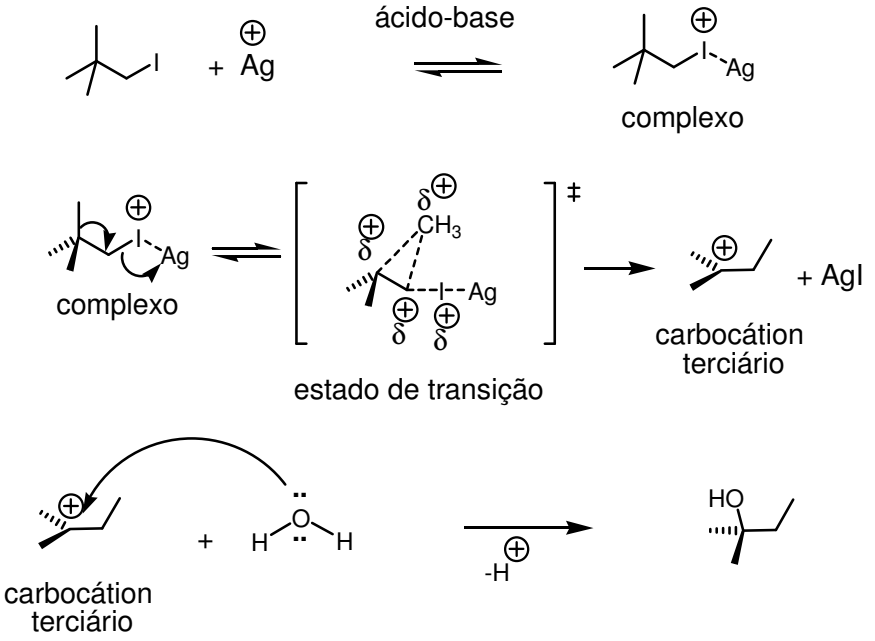


Figura 6.48

1.4-Implicações Estereoquímicas nas Substituições S_N1 e S_N2

Retornando no tempo, vamos apresentar dois **estudos estereoquímicos** feitos no final do século XIX e início do século XX. O primeiro estudo sintético é chamado de "**ciclo de Walden**" feito por Paul Walden em 1896, mostrado na figura 6.49.

.

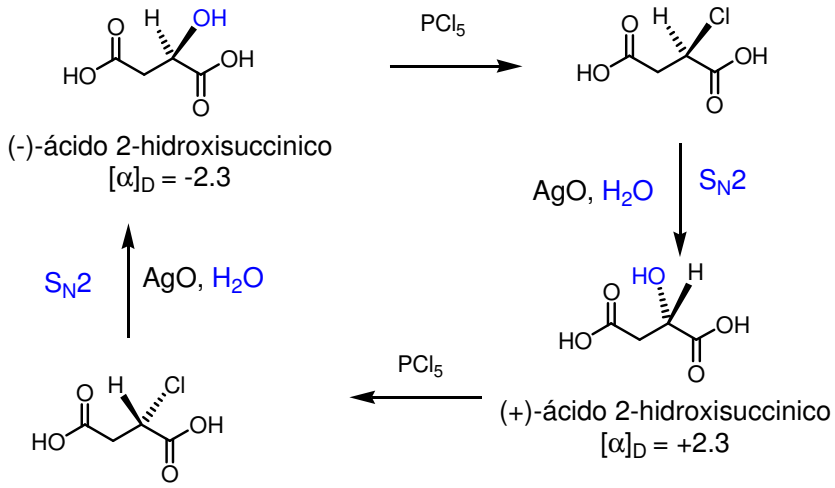


Figura 6.49

Um outro estudo similar foi feito por Kenyon & Philips na década de 1920 usando o 1-fenil-2-propanol **oticamente ativo** como substrato, mostrado na figura 6.50. Vale a pena ressaltar que os dois estudos mostrados nas figuras 6.49 e 6.50 foram feitos anteriormente a

proposta do mecanismo S_N2 por Ingold, proposta somente na década de 1930. Na verdade, estes estudos experimentais foram os fundamentos experimentais para a sua proposta mecanística, junto com os trabalhos cinéticos descritos pelo próprio Ingold. Notamos nestes estudos experimentais, que ***quando uma reação de S_N2 ocorre em carbonos assimétricos, temos a inversão total da configuração absoluta deste carbono***.

No **ciclo de Walden** (figura 6.49) o ácido (-)-2-hidroxisuccínico é transformado no respectivo cloreto, por um mecanismo diferente ao S_N2 e há total retenção de configuração. Quando o cloreto foi hidrolisado, o ácido (+)-2-hidroxisuccínico foi obtido, indicando que houve inversão da configuração do centro assimétrico, mediante uma reação tipo S_N2. O ciclo se repete até a obtenção do ácido de configuração original. No **ciclo de Henry-Philips** (figura 6.50) observamos novamente as inversões totais nas etapas via S_N2, verificadas por análise **polarimétrica**.

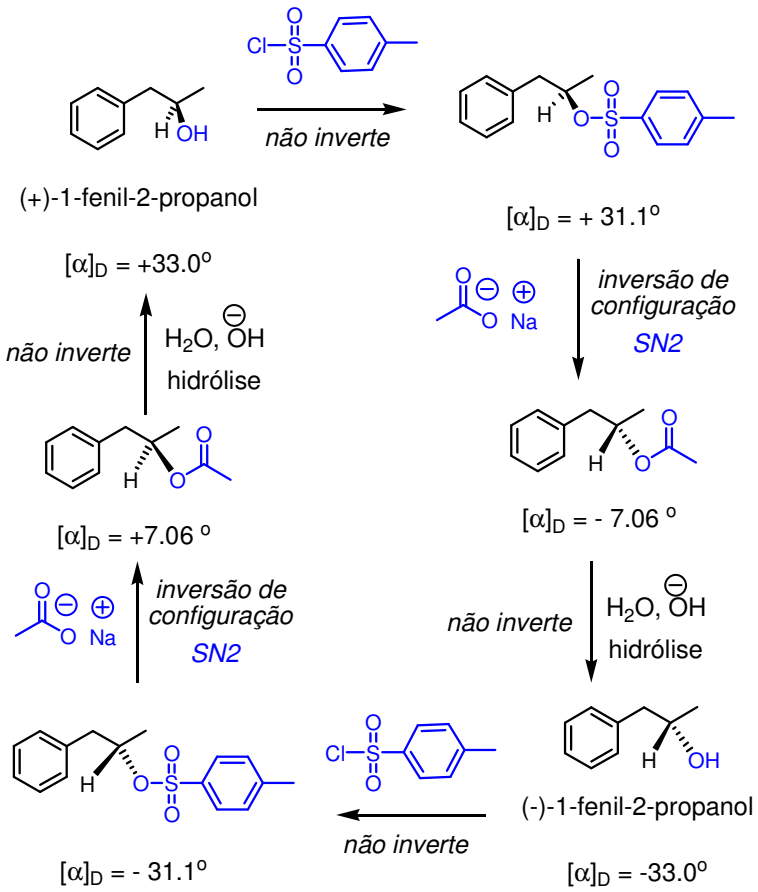


Figura 6.50

Na figura 6.51, uma mostramos uma tentativa de dinamização do processo de inversão de configuração durante a reação S_N2.

G = grupo abandonador; Nu = nucleófilo.

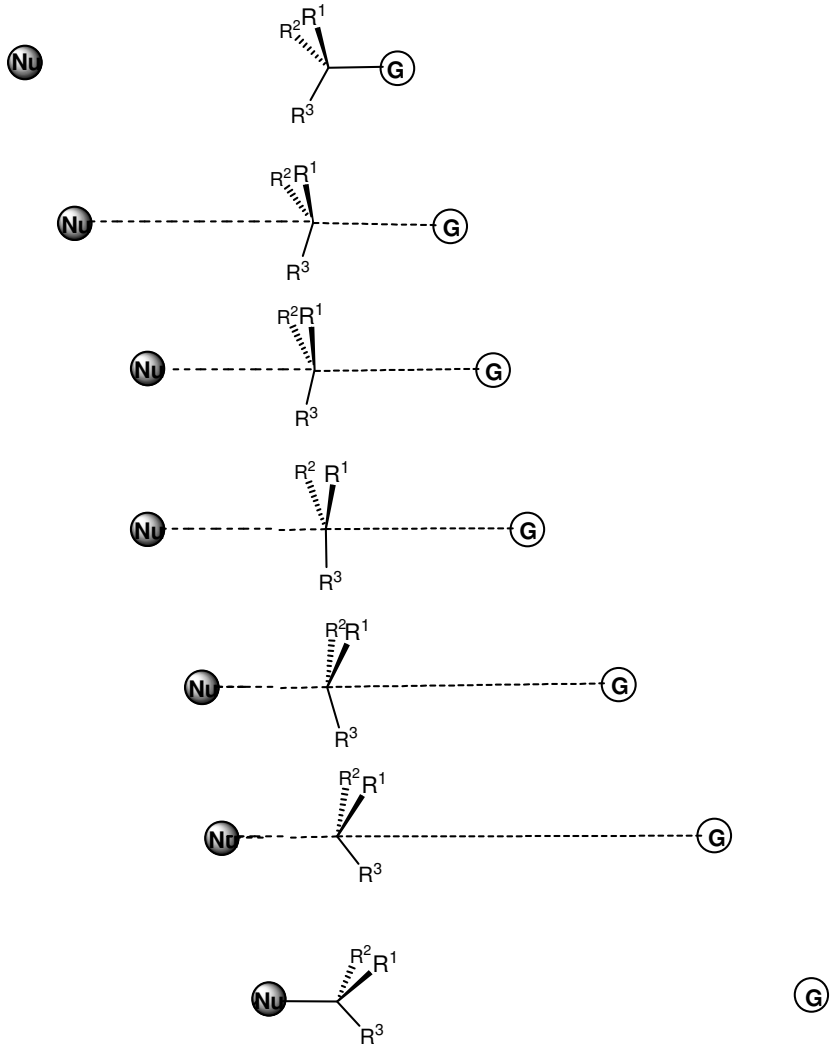


Figura 6.51: reação S_N2.

De maneira oposta, as reações que passam via **S_N1** conduzem à formação de uma **mistura racêmica**, uma vez que o carbocátion tem uma geometria planar, "perdendo a memória" estereoquímica da configuração absoluta do substrato de origem. Observe os detalhes na figura 6.52.

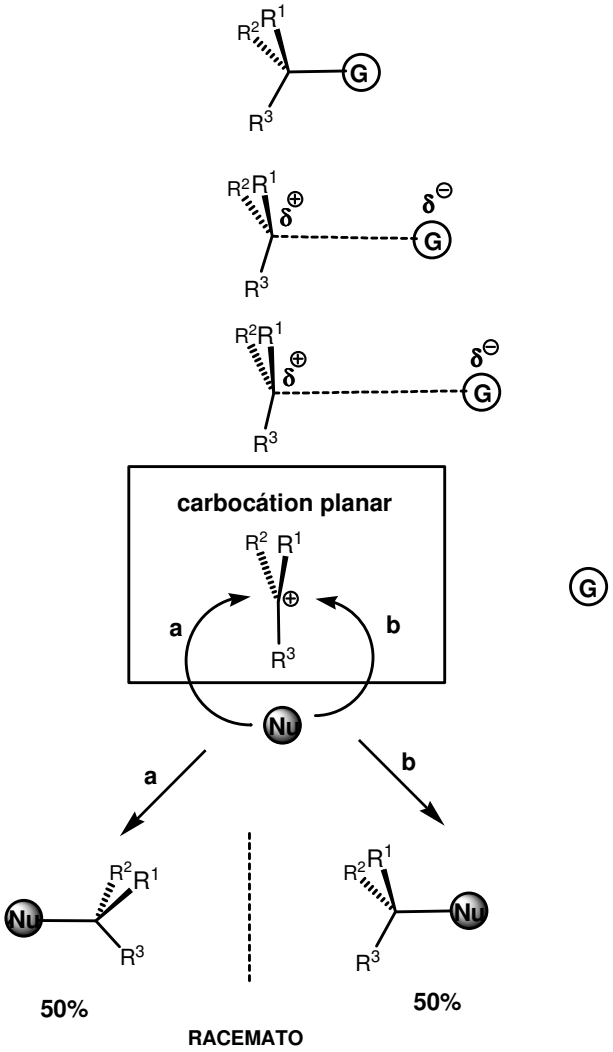


Figura 6.52

Exercícios resolvidos:

(1) Explique o porquê do (S)-bromo-3-metilexano reagir com H_2O em acetona-água como solvente e fornecer o 3-metil-3-hexanol racêmico como produto.

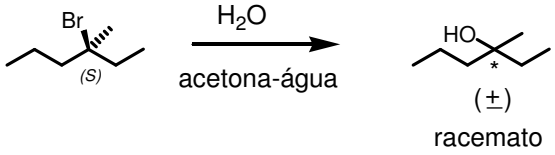


Figura 6.53

Resposta:

O brometo é terciário e em meio polar-prótico forma o carbocátion terciário como intermediário reacional. Este reage com á água, por ambas as faces do carbocátion em mesma proporção, conduzindo a mistura racêmica (figura 6.54).

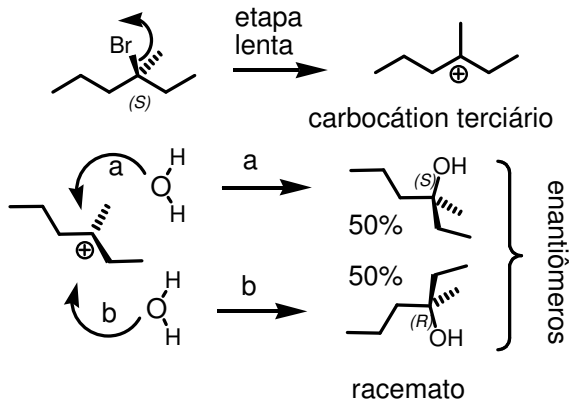


Figura 6.54

(2) Proponha um mecanismo de reação completo (incluindo estado de transição) para cada uma das reações mostradas na figura 6.55, a seguir.

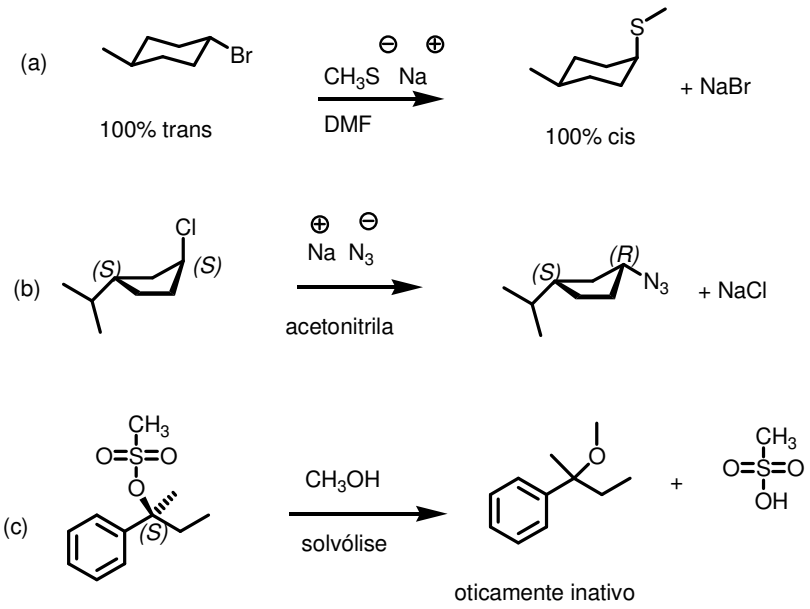
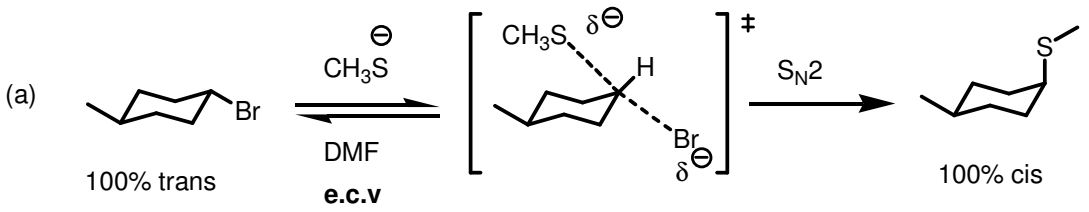


Figura 6.55

Respostas:

(a) Substratos secundários sem efeitos adicionais estabilizantes, como o de ressonância, são pouco estáveis. Como o nucleófilo é forte e o solvente é **polar aprótico**, favorecendo muito a S_N2. A inversão **total** da estereoquímica relativa é conclusiva para a proposta S_N2 mostrada na figura 6.56.



e.c.v = etapa controladora da velocidade = etapa lenta

Figura 6.56

(b) A inversão **total** da estereoquímica relativa é conclusiva para a proposta S_N2, mostrada na figura 6.57.

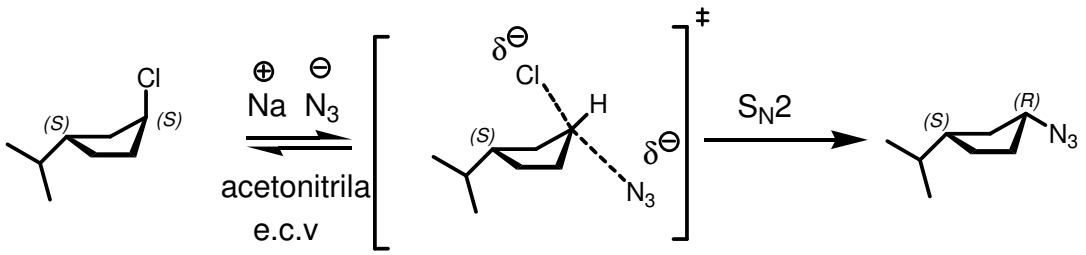


Figura 6.57

(c) O substrato é terciário, o grupo abandonador é bom e o solvente tem alta constante dielétrica, todos os requisitos para a proposta SN1. A ocorrência de **total** racemização não deixa duvida para uma proposta via mecanismo S_N1 (figura 6.58).

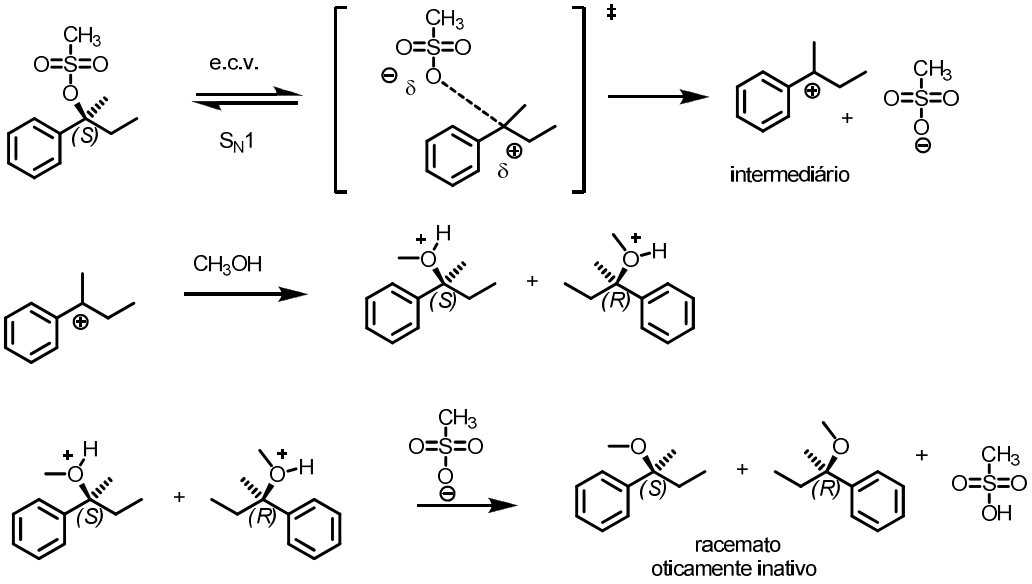
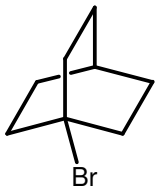


Figura 6.58

Exercício resolvido: o 1-bromobiciclo[2.2.2]octano não é hidrolizado facilmente nem via S_N1 nem via S_N2. Explique.

Resposta comentada:

A estereoquímica dos **carbocátions** são **planares**, e esta é uma exigência estereoquímica para que estes possam ser estabilizados por hiperconjugação. Assim, sistemas terciários que **não** possam se tornar **carbocátions planares** não reagem via S_N1. Como podemos observar na figura 6.59, a seguir, a reação com água como nucleófilo via S_N2 seria praticamente impossível, devido à impossibilidade estérica de aproximação do nucleófilo ao carbono ligado ao bromo. A reação via S_N1 é também um caminho de alta energia. Mesmo sendo o carbocátion terciário o formado, este não pode adotar a **geometria planar**, o que aumenta muito sua energia.



1-bromobiciclo[2.2.2]octano

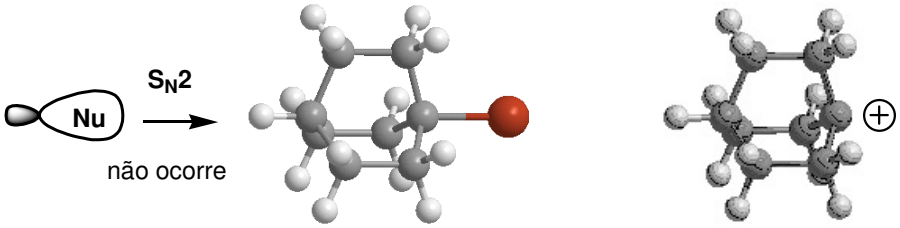


Figura 6.59

1.5-formação de anéis e a participação do grupo vizinho

Em muitos casos o nucleófilo e o eletrófilo estão na mesma molécula. Quando este tipo de reação ocorre, temos a formação de um sistema cíclico. Quando o nucleófilo não é o carbono, temos a formação de **heterocíclos**, como nos exemplos mostrados na figura 6.60.

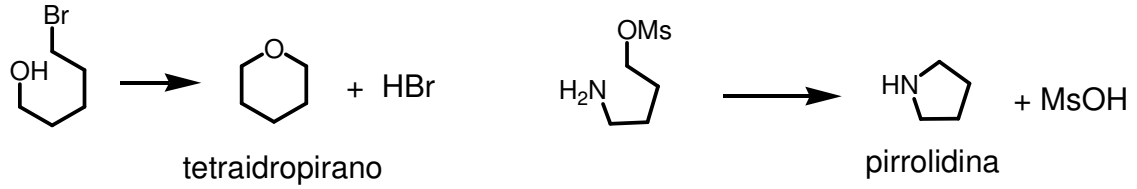


Figura 6.60

Embora estas reações sejam do tipo S_N2, elas são dependentes somente do substrato, sendo reações unimoleculares. Note que **Nu** e **E** estão contidos na mesma molécula! Estas reações são chamadas de **S_Ni** (**substituição nucleofílica intramolecular**). Uma vez que o nucleófilo e o eletrófilo estão na mesma molécula, a energia para organização para chegar ao estado de transição, chamada de **entropia de ativação**, é menor do que nas reações entre duas moléculas. Nestes casos, a velocidade destas reações via S_Ni podem ser bem maiores que as de reações entre duas moléculas. Perceba na equação mostrada na figura 6.61, que o termo entropia está multiplicado pelo fator temperatura, tendo esta uma grande importância na velocidade destas reações.

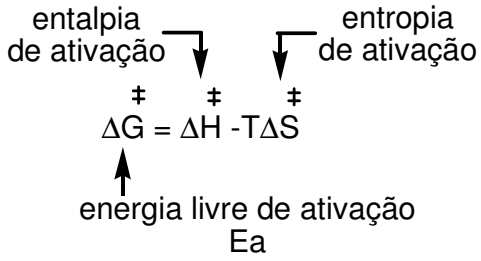


Figura 6.61

Mostramos na figura 6.62, as velocidades relativas de algumas reações de substituição nucleofílica intramoleculares (S_Ni). A reação mais rápida é a formação do anel de 5 membros, mesmo sendo um pouco mais energético que o de 6 membros (veja capítulo 2 do volume 1 desta série). Isto ocorre, pois, quanto menor o anel formado, menor a **entropia de ativação** devida a maior facilidade do grupo amino se chocar corretamente com o carbono eletrofílico. Veja que mesmo no anel de três membros, onde há grande tensão de anel, a velocidade ocorre em significativa velocidade, devido ao grupo funcional amino estar bem organizado para a ciclização. **Em geral, consideramos a facilidade da formação dos anéis de 5>6>3>> outros anéis**.

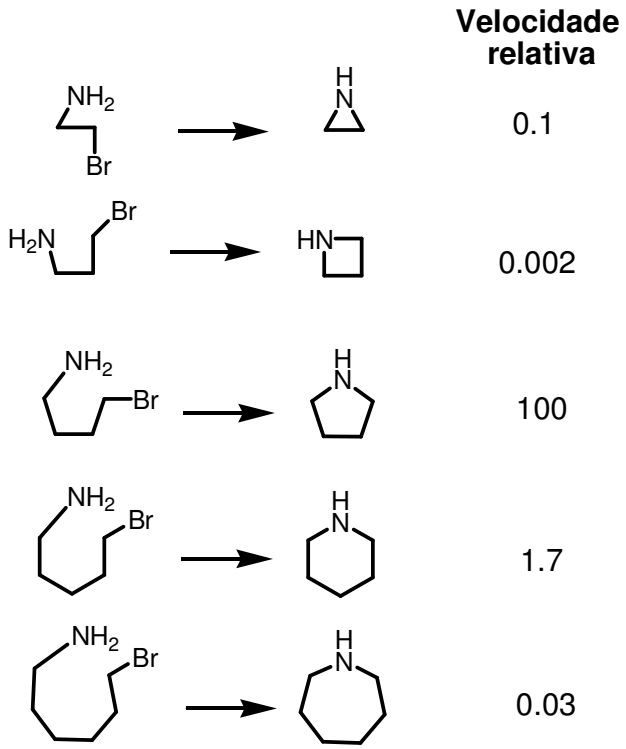


Figura 6.62

Em alguns casos, intermediários carbocátions podem ser estabilizados pela presença de átomos que contém ***elétrons não ligados*** ou **elétrons π**, em posição distante mais do que uma ligação covalente. Esta participação à distancia chamamos de **participação do grupo vizinho** ou **ajuda anquimérica**. Veja na figura 6.63, a seguir, as velocidades relativas das reações de solvólise com ácido acético, de alguns brometos de alquila cíclicos.

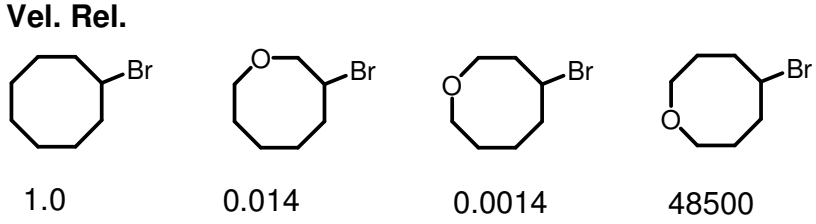
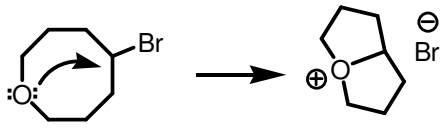


Figura 6.63

O brometo secundário pode reagir via S_N1 ou S_N2. Devido à reação acontecer com um nucleófilo muito fraco (ácido acético), a velocidade via S_N2 é muito baixa e esta reação tende a ser via S_N1. A grande velocidade relativa do 4-bromo-1-oxa-ciclooctano (figura 6.63 e 6.64) ocorre devido à participação de um par de elétron não ligado do oxigênio na formação do intermediário bicíclico mostrado abaixo. Note que ***este intermediário forma dois anéis de***

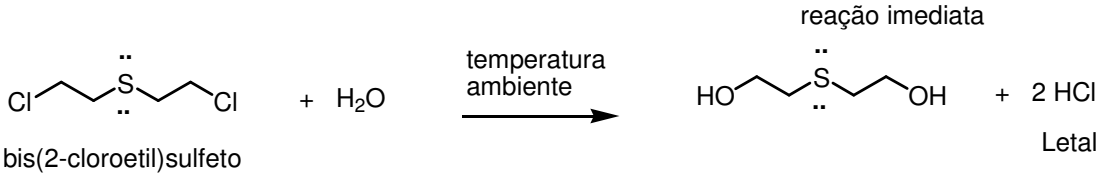
cinco membros e tem octeto completo no átomo de oxigênio, sendo mais estável que o carbocátion secundário normal.



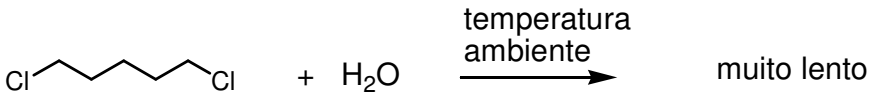
4-bromo-1-oxa-ciclooctano

Figura 6.64

Um outro exemplo clássico da participação do grupo vizinho é o dramático caso do **gás mostarda**. O gás mostarda, bis-2,2'(cloroetil)-sulfeto, foi usado na 1ª guerra mundial como gás letal, devido à facilidade de reação com á água da pele humana e liberação de ácido clorídrico. Entretanto, o 1,5-dicloropentano reage muito lentamente com água, não sendo letal (figura 6.65).



bis(2-cloroetil)sulfeto



1,5-dicloropentano

Figura 6.65

Como 1,5-dicloropentano é uma haleto de alquila primário, a reação deve seguir por um mecanismo S_N2. Sendo, entretanto, a água um nucleófilo fraco a reação ocorre muito lentamente. Por outro lado, á água tem ***alta constante dielétrica*** conseguindo formar um **intermediário sulfônio** estabilizado pela presença do átomo de enxofre no gás mostarda. Esta reação é rápida até em temperaturas mais baixas (figura 6.66).

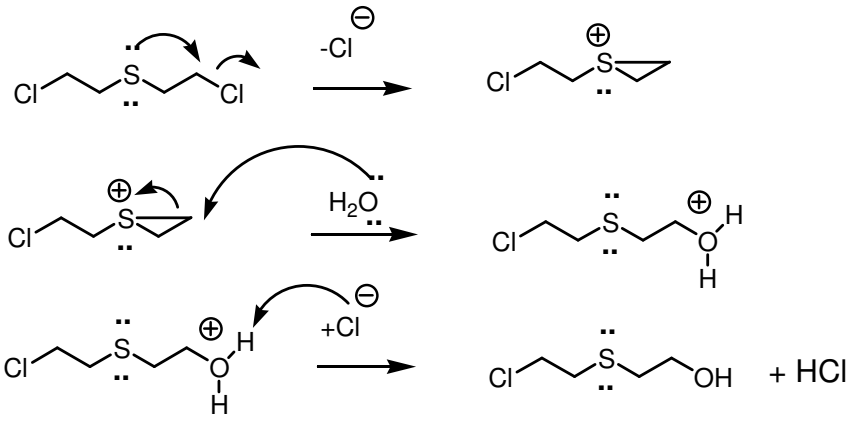


Figura 6.65

Exercícios resolvidos: (1) O (trans)-ácido-3-bromo-cicloexanocarboxílico reage com bicarbonato de sódio, conduzindo a uma lactona. Por outro lado, o (*cis*)-ácido-3-bromo-cicloexanocarboxílico não forma lactona, nas mesmas condições experimentais. Mostre a estrutura desta lactona e explique o porquê das diferenças de reatividades destes diastereoisômeros.

Resposta: Uma das conformações cadeira do isômero *trans*, mostrada na figura 6.66, pode geometricamente reagir via S_Ni e formar a lactona. Por outro lado, nenhuma das conformações cadeira do isômero *cis* pode reagir intramolecularmente, não sendo possível a obtenção da lactona, como mostrado na figura 6.67.

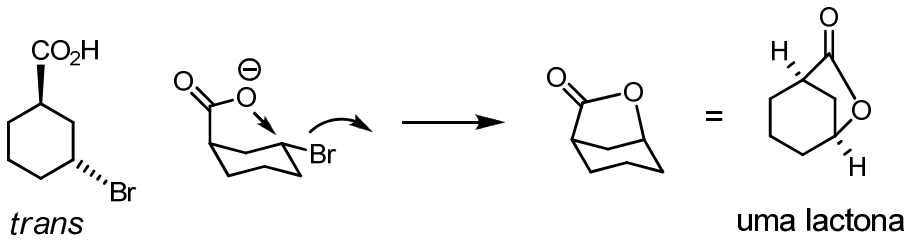


Figura 6.66

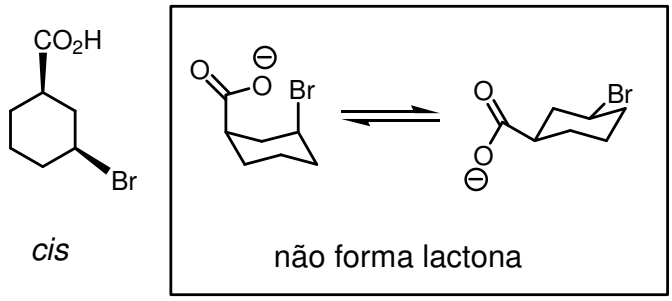


Figura 6.67

(2) Explique os dados curiosos fornecidos na figura 6.68.

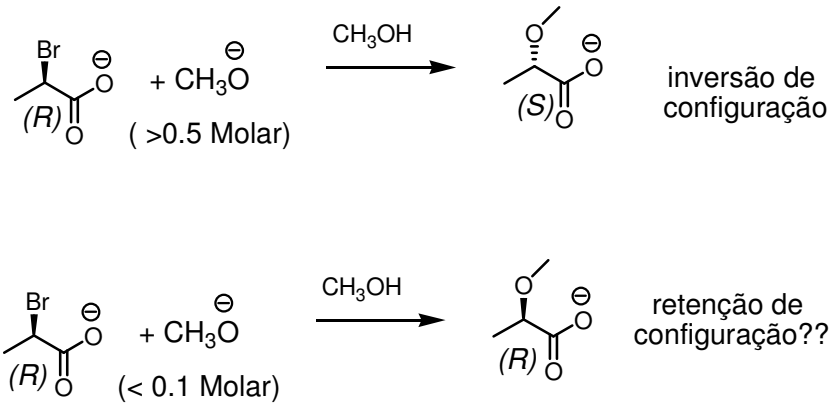


Figura 6.68

Resposta:quando a concentração de metóxido é alta (>0.5Molar), temos a reação via S_N2 ocorrendo, devido a maior probabilidade de choques entre o íon hidróxido e o substrato. Esta reação (figura 6.69) conduzi como esperado, a inversão da configuração absoluta.

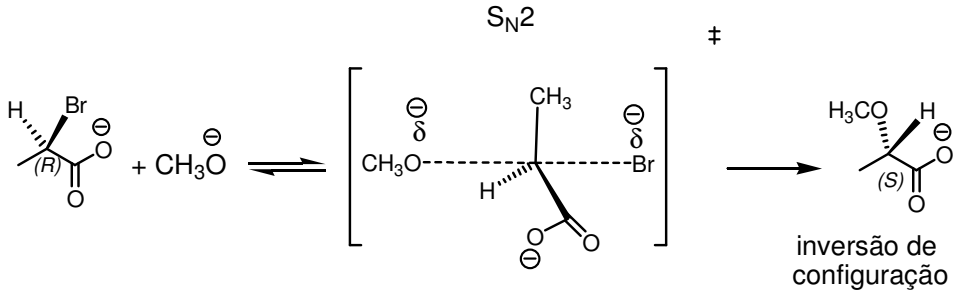


Figura 6.69

Entretanto, quando a concentração do íon metóxido é muito baixa, a probabilidade de choques entre o íon hidróxido e o substrato fica muito pequena e acontece preferencialmente a reação intramolecular (S_Ni) entre o oxiânion do carboxilato e o carbono eletrofílico, formando como intermediário uma α-lactona, a (S)-3-metiloxiran-2-ona, invertendo pela primeira vez o carbono assimétrico (figura 6.70).

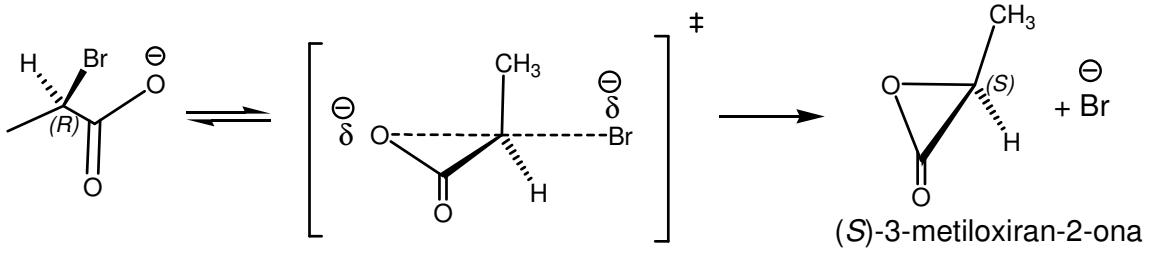


Figura 6.70

O ataque posterior do metanoxido à lactona (S)-3-metiloxiran-2-ona, que é tencionada, sendo bem reativa, conduz ao produto, ocorrendo uma outra inversão de configuração. Ao final dos dois processos, o produto fica com a mesma configuração do substrato de origem (figura 6.71).

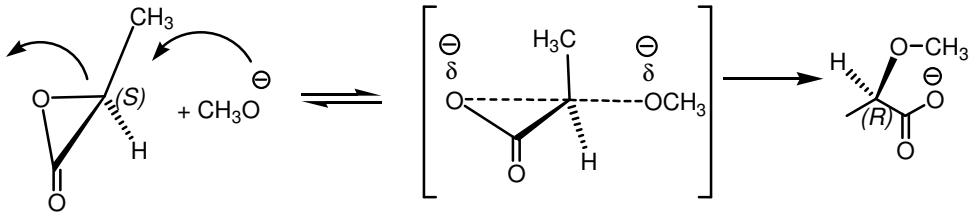


Figura 6.71

1.6- Aplicações em síntese: troca de Grupos funcionais e formação de ligação C-C.

Síntese orgânica é a arte de construir moléculas mais complexas e de maior valor comercial, a partir de moléculas mais simples e de baixo custo. Durante a arquitetura molecular, vários grupos funcionais são modificados. As reações de **substituição nucleofílica** são poderosas ferramentas neste empenho, como veremos neste item.

Álcoois, como exemplo inicial, podem ser transformados em muitas variedades de outras funções químicas via rações S_N. A Reação do álcool terc-butílico concentrado com HCl ocorre muito rapidamente (figura 6.72).

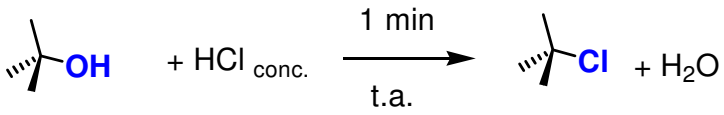


Figura 6.72

H.J. Lucas, uma químico americano, descobriu que a reação de álcoois terciários com ácido clorídrico concentrado em presença de $ZnCl_2$ conduzia a cloretos de ácidos com muita facilidade tornou-se o clássico teste analítico chamado **teste de Lucas** para caracterização de álcoois. ***Álcoois terciários reagem imediatamente os secundários após alguns minutos e os primários muito dificilmente.***

Exercício resolvido: proponha um mecanismo para a reação de álcool terc-butílico com ácido clorídrico concentrado.

Resposta (figura 6.73)**:**

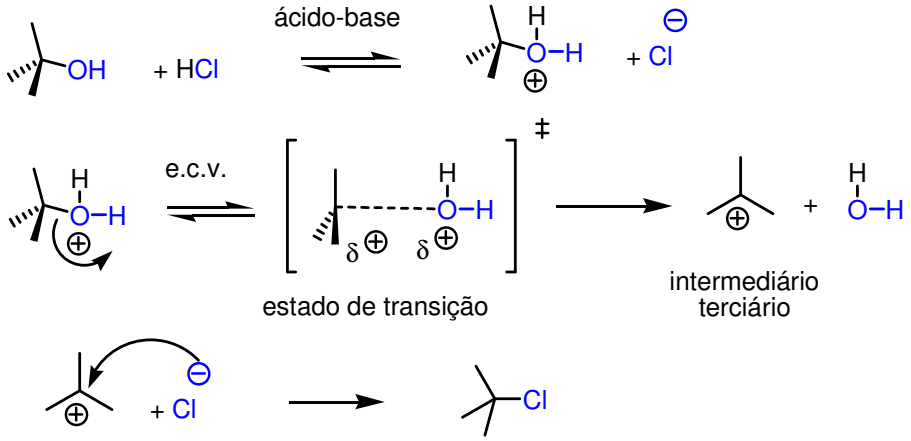


Figura 6.73

Exercício proposto: Pesquise sobre o **teste de Lucas** e comente sobre a função do $ZnCl_2$ neste teste.

Devido à ***hidroxila (OH^-) ser um péssimo grupo abandonador***, álcoois necessitam ser transformados em outros grupos funcionais, que sejam melhores grupos abandonadores. Uma das estratégias sintéticas mais comuns é a conversão de álcoois em **haletos de alquila** (R-Cl, R-Br ou R-I), sendo estes três haletos, em ordem crescente, ótimos grupos abandonadores. Os reagentes mais comuns para a preparação de cloretos de alquila são o reagente de Lucas, o ácido clorídrico, o cloreto de tionila ($SOCl_2$), o tricloreto de fósforo (PCl_3), uma mistura de cloro molecular e trifenilfosfina (Cl_2 Ph_3P) e a trifenilfosfina em tetracloreto de carbono (Ph_3P CCl_4). Alguns exemplos estão mostrados em seguida (figura 6.74).

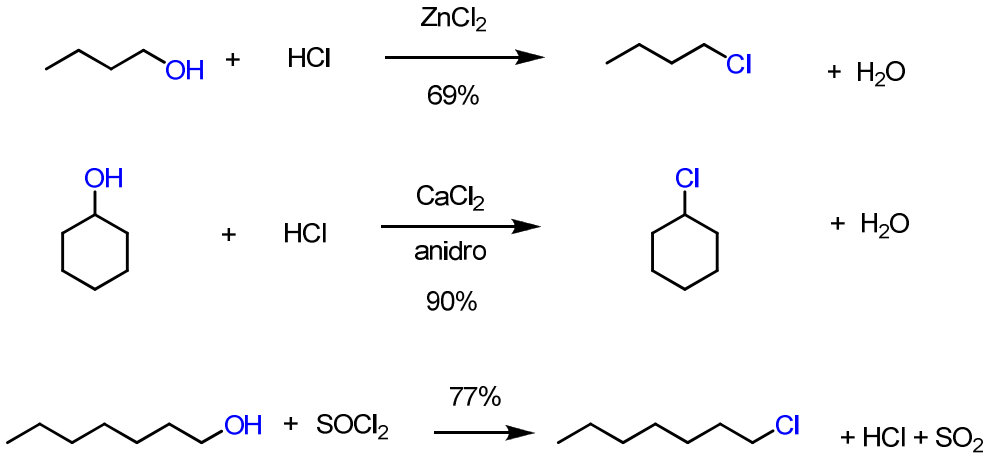


Figura 6.74

Cabe destacar a função do cloreto de cálcio no segundo exemplo da figura 6.74. Este, por ser **higroscópico**, absorve água com facilidade e ajuda o deslocamento da reação para a direção dos produtos, retirando a água durante a sua formação como co-produto na reação. No terceiro exemplo da figura 6.74, ocorre uma reação entre o cloreto de tionila e a hidroxila do

heptanol, conduzindo a formação in situ do intermediário mostrado na figura 6.75. Uma subseqüente reação deste intermediário com o íon cloreto, conduz a formação dos produtos.

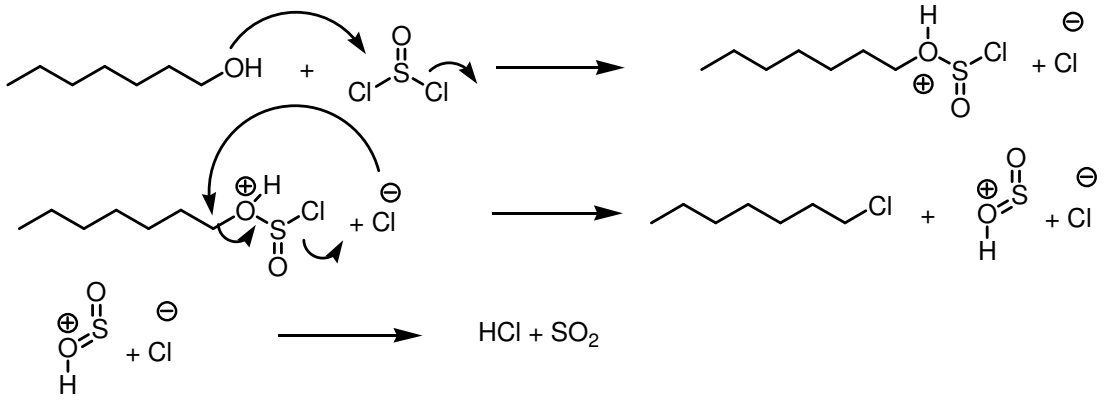
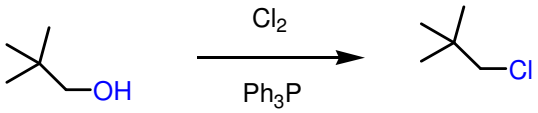


Figura 6.75

No exemplo da figura 6.76, em seguida, há a necessidade de utilização de uma metodologia diferente, onde não exista o favorecimento de formação de carbocátion, evitando um possível **rearranjo molecular** no esqueleto neopentílico.



92%

Figura 6.76

Não discutiremos os mecanismos para cada reação apresentada neste item, mas sugerimos aos estudantes a pesquisar em textos mais avançados* ou em artigos, os prováveis mecanismos de cada etapa.

Exercício proposto: escreva um mecanismo para a reação da figura 6.76.

Brometos e Iodetos de alquila são mais reativos que os cloretos, e podem ser preparados de forma direta (a partir do álcool) ou em mais etapas reacionais, como mostramos na figura 6.77, em seguida.

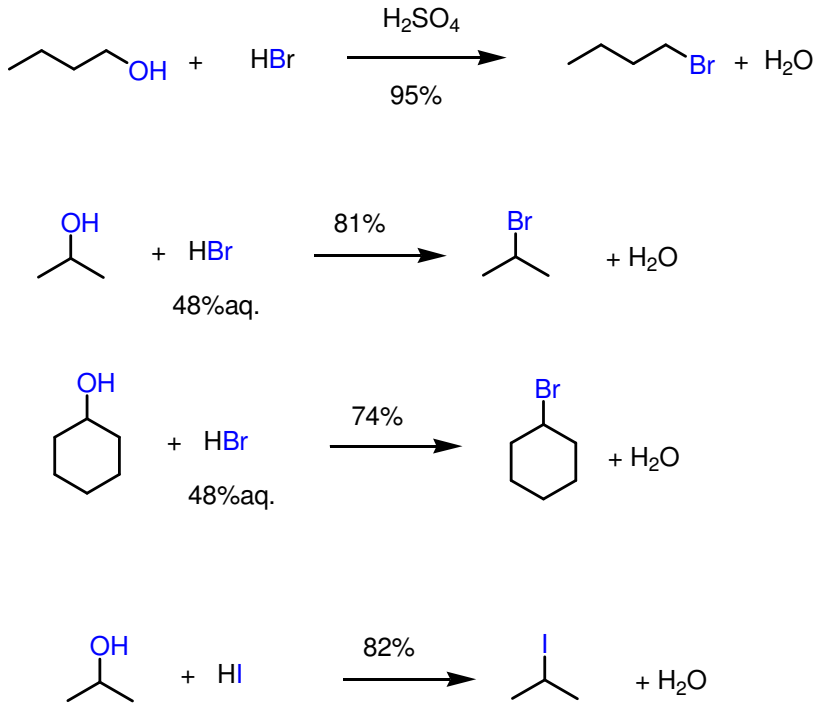
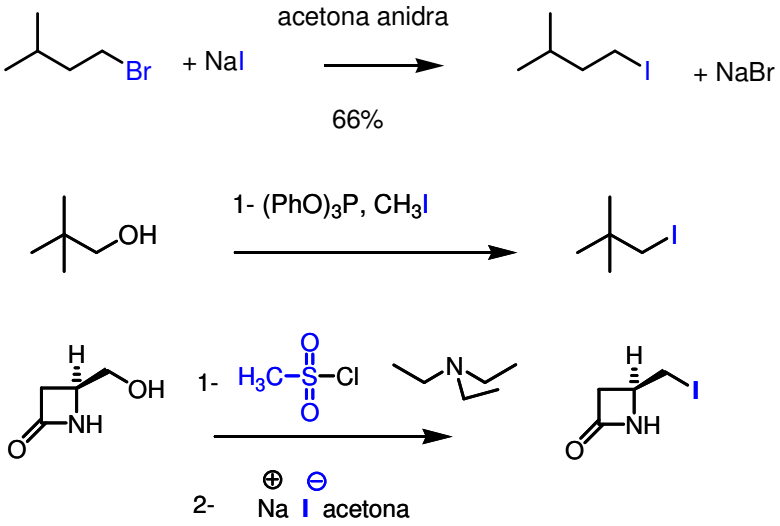


Figura 6.77

*** "Advanced Organic chemistry, Carey & Sundberg, part B: reactions and synthesis, *Plenun Publisher*, 4a edição, 2000.**

Em alguns casos (figura 6.78) a conversão de um R-Br a um R-I pode ser muito conveniente para acelerar uma reação posterior de S_N.



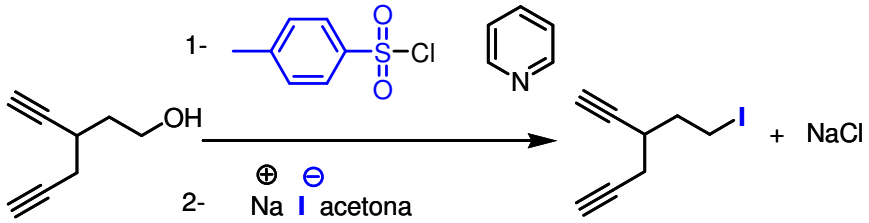
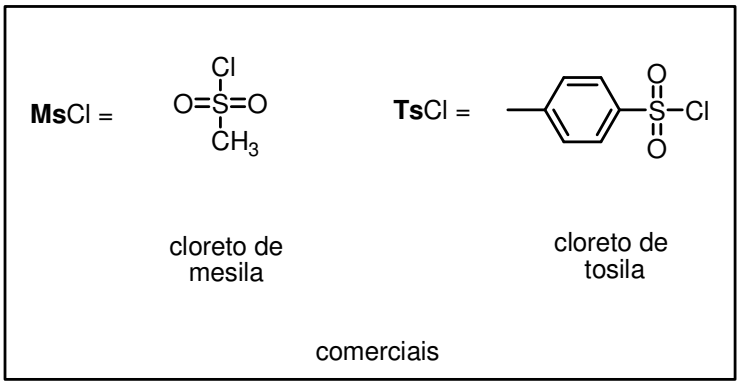


Figura 6.78

Cabe destacar o uso acadêmico e industrial do cloreto de mesila e o cloreto de tosila, mostrados no terceiro e quarto exemplo da figura 6.78. estes reagentes, reagem em altos rendimentos com a hidroxila de álcoois, formando ésteres sulfônicos (figura 6.79). Estes são ótimos grupos abandonadores e aceleram qualquer reação via SN subsequentemente efetuada. A propriedade destes ésteres serem grupos abandonadores advem do fato dos elétrons no ânion que parte poder ser estabilizado por ressonância pelo grupo O=S=O (figura 6.79)



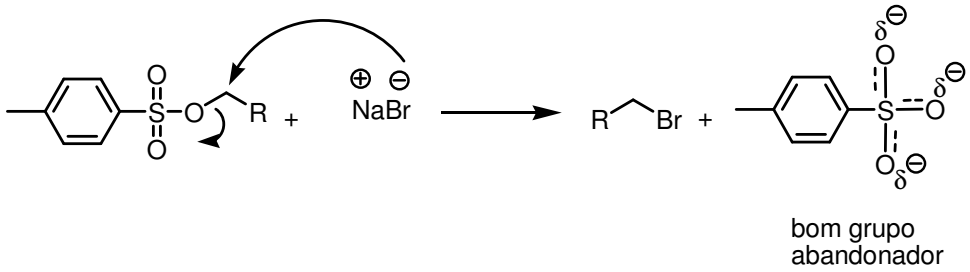


Figura 6.79

A preparação de fluoretos torna-se necessária, e muitos produtos fluorados possuem atividade biológicas muito interessantes. Mas devemos ter cuidado na manipulação da reação, devido à alta toxicidade dos fluoretos de alquila.

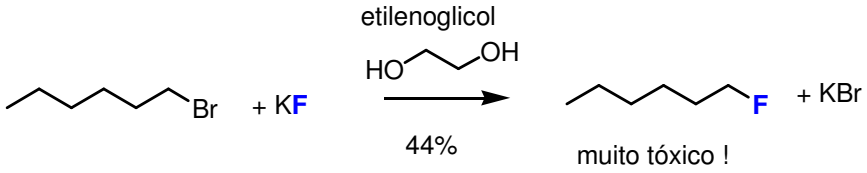


Figura 6.80

Apresentaremos em seguida algumas das variedades de substâncias que podemos sintetizar via o mecanismo S_N, sendo **G** um grupo abandonador. No figura 6.81, mostramos um resumo das reações apresentadas.

ALGUMAS DAS TRANSFORMAÇÕES DE GRUPOS FUNCIONAIS VIA SN

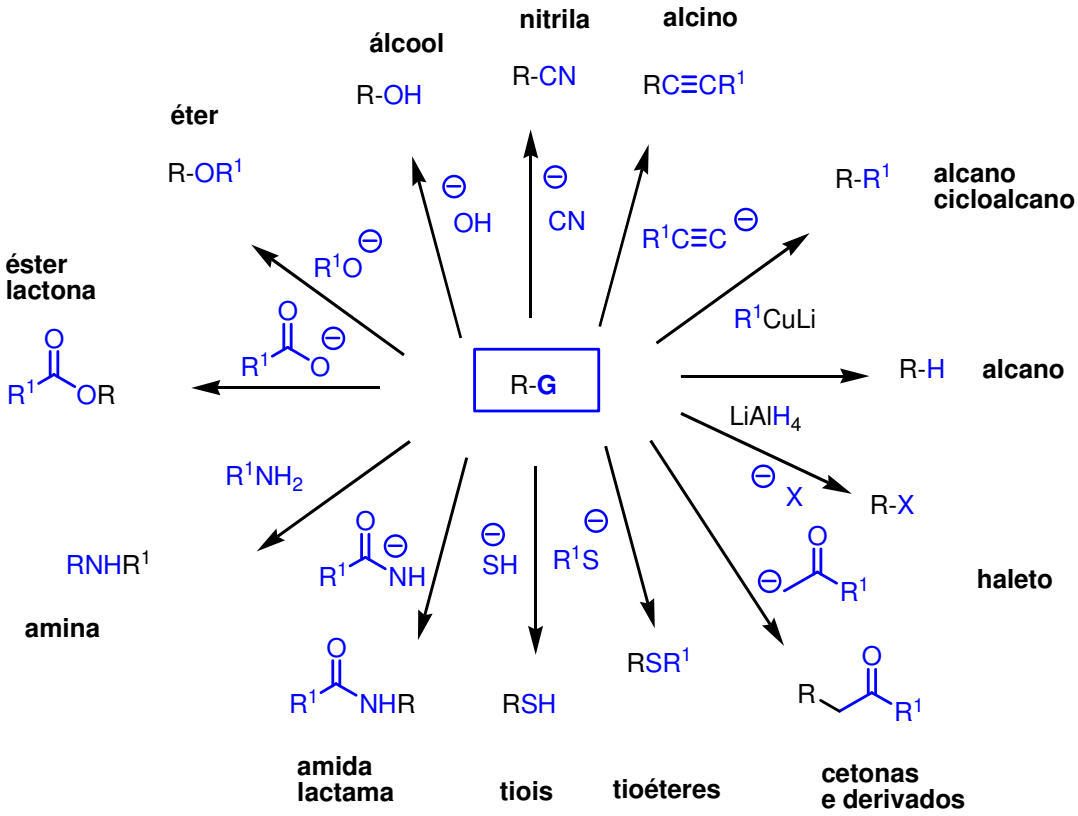


Figura 6.81

A síntese de um **éteres** pode ser efetuada diretamente a partir de uma álcool álcool correspondente, em meio ácido, como na figura 6.82

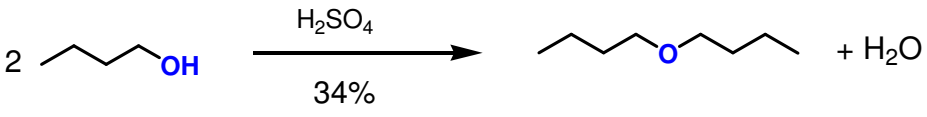


Figura 6.82

Quando a reação é efetuada em meio básico, esta é chamada de **síntese de Williamson** (figura 6.83, primeiro exemplo). O uso de agentes metilantes, como o sulfato de metila é muito usado na atualidade e está exemplificado a seguir (figura 6.83, segundo e terceiro exemplos).

sínteses de Williamson

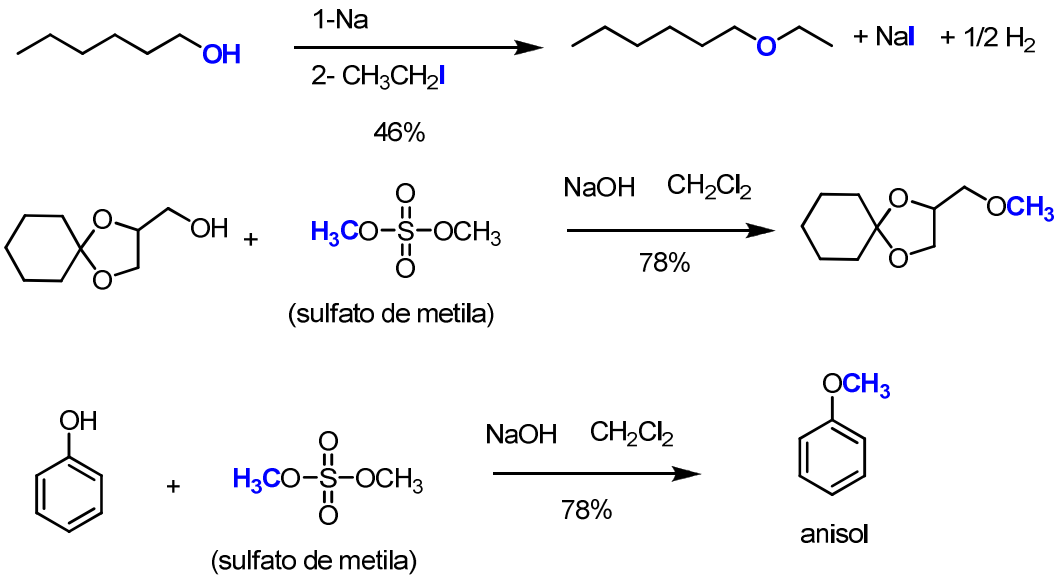


Figura 6.83

Éteres fenólicos podem ser preparados via S_N2, pela desprotonação com NaH em meio anidro ou em meio aquoso básico. Esta desprotonação em meio aquoso ocorre em ótimos rendimentos, devido a acidez maior da hidroxila fenólica que a em álcoois comuns (figura 6.84).

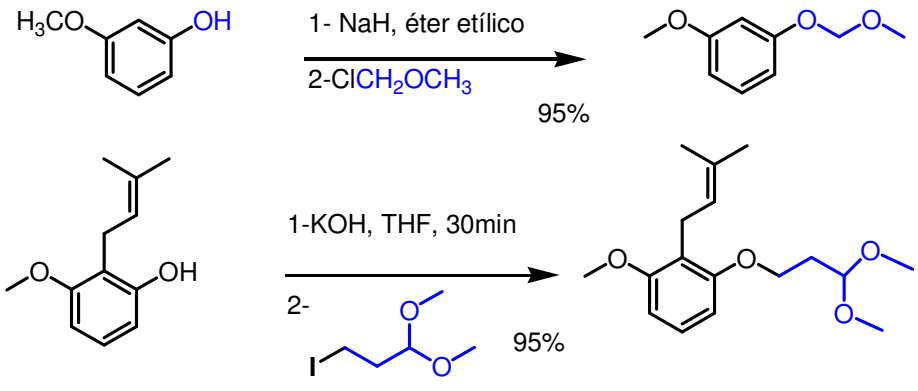


Figura 6.84

Exercício proposto: Proponha um mecanismo detalhado para cada uma das reações mostradas nas figuras 6.83 e 6.84.

Nitrilas apresentam uma grande versatilidade em síntese orgânica, e este tema será abordado no volume 2 desta série. Elas podem ser preparadas via SN, como mostrado na figura 6.85. A manipulação destas reações deve ser feita com muita cautela, em capelas de exaustão eficientes, com luvas de borracha apropriadas e se possível utilizando máscaras para gases venenosos.

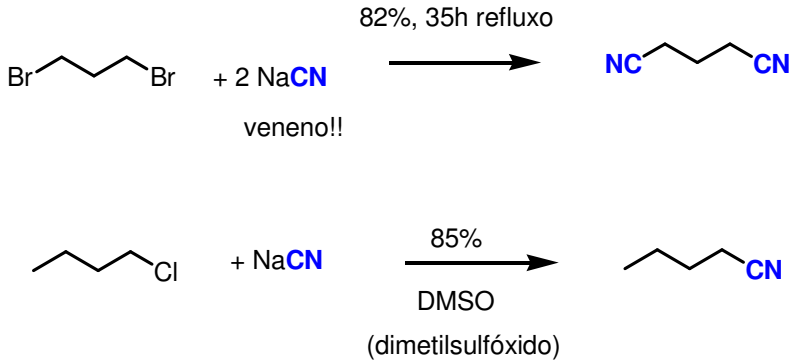


Figura 6.85

A síntese de **ésteres** é normalmente efetuada entre ácidos ou seus derivados e álcoois (volume 2 desta série). Entretanto, ácidos carboxílicos desprotonados, formam carboxilatos, que são bem nucleofílicos, podendo atuar na produção de ésteres via S_N2.

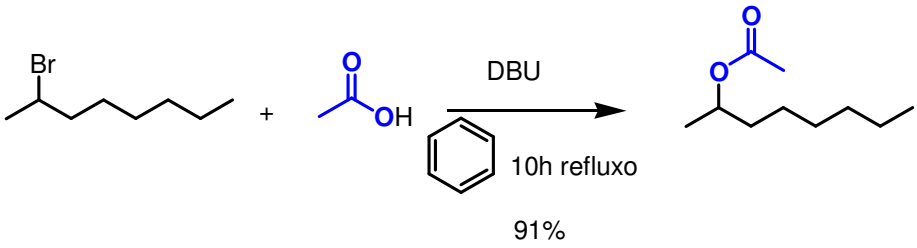


Figura 6.86

Pesquise: Use a *Internet* e veja a estrutura da base nitrogenada **DBU**. Esta é uma base e atua na desprotonação do ácido acético.

Um dos reagentes mais eficientes para a formação de **ésteres metílicos** a partir de ácidos carboxílicos é o **diazometano** (CH_2N_2). Este é normalmente o reagente de escolha, quando pequenas quantidades de ácido carboxílico são disponíveis, devido ao rendimento quantitativo da reação e ao co-produto ser o gás nitrogênio (figura 6.87).

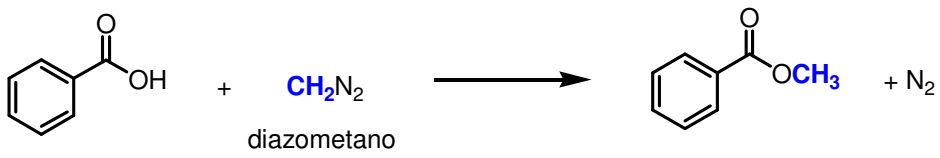


Figura 6.87

O mecanismo desta reação passa pela reação ácido-base na primeira etapa, entre o diazometano (base) e o ácido benzóico (ácido), como mostrado na figura 6.88. Na etapa posterior, o oxigênio do íon benzoato atua como nucleófilo no carbono do diazometano, sendo o N_2 um excelente grupo abandonador.

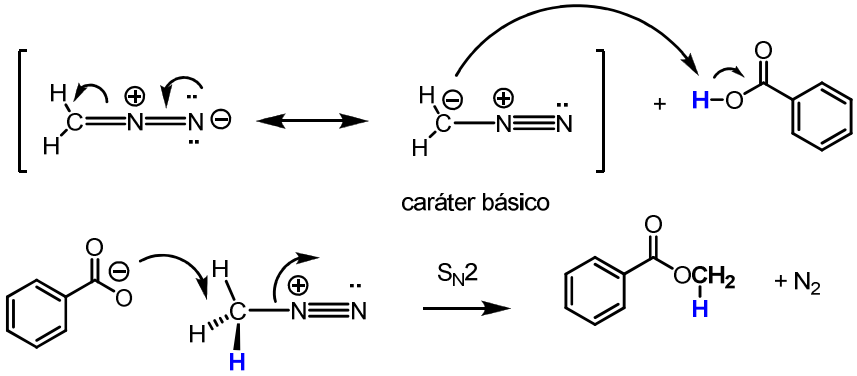


Figura 6.88

A formação de **aminas**, diretamente pela reação de haletos de alquila com amônia apresenta o problema da ocorrência de reações sucessivas, conduzindo a misturas polialquiladas, como mostrada na figura 6.89. Este empecilho pode, em alguns casos, inviabilizar esta alternativa sintética.

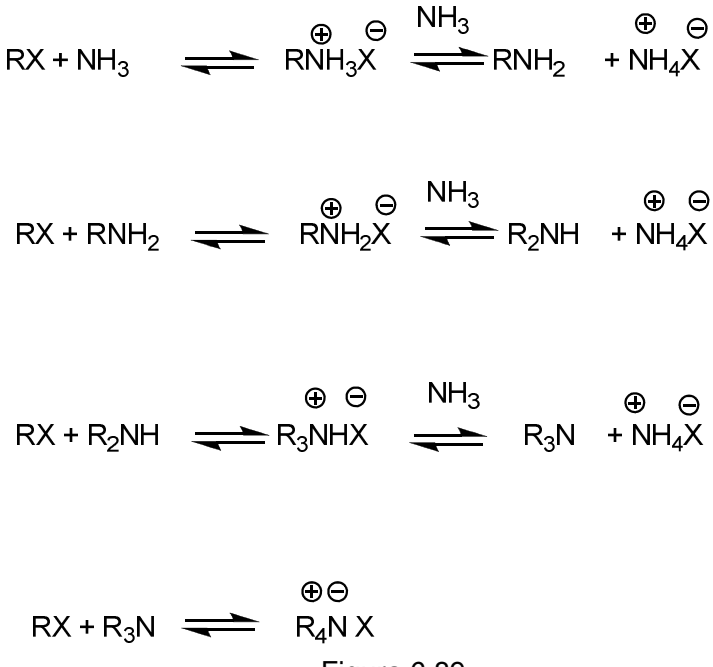


Figura 6.89

Uma alternativa muito usada na indústria é a **síntese de Gabriel**, onde o nitrogênio desprotonado da **ftalimida** atua como nucleófilo, sendo sucessivamente transformado em amina, mediante reação de hidrólise. Note no exemplo da tabela 6.90, a seguir, que a base carbonato de potássio é forte o suficiente para desprotonar a ftalimida> Na verdade, a ftalimida

é um ácido relativamente forte, uma vez que a sua base conjugada coloca os elétrons no nitrogênio ligado a duas carbonilas, estabilizando a carga negativa por ressonância, tornando-a fraca.Como já sabemos, se a base conjugada é fraca, o ácido é forte (reveja no capítulo 4)

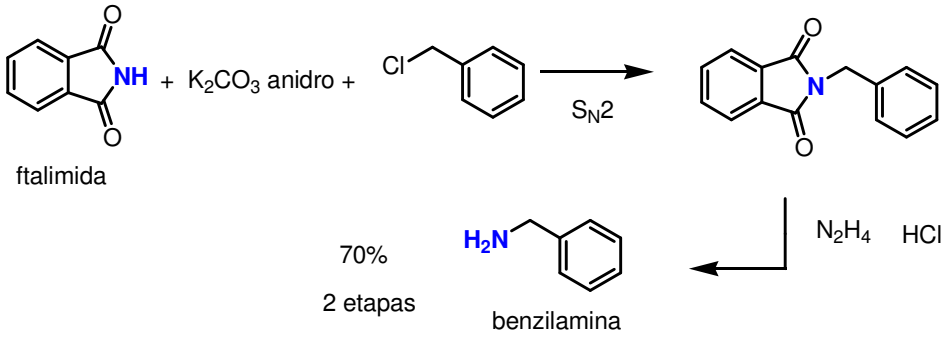


Figura 6.90

A formação de **tióis e tioéteres** pode também ser efetuada via S_N. As reações do tiolato de sódio sobre brometos de alquila conduzem normalmente a produtos em baixos rendimentos.

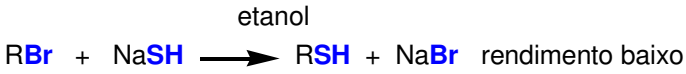


Figura 6.91

O uso da **tiouréia** como reagente é uma opção muito vantajosa para a preparação de **tióis e tioéteres**, como exemplificado na figura 6.92. Observe na seqüência de fechas, que o átomo de enxofre é muito nucleofílico, devida à participação por ressonância dos dois grupos amino conjugados. A hidrólise do intermediário conduz ao produto em bons rendimentos.

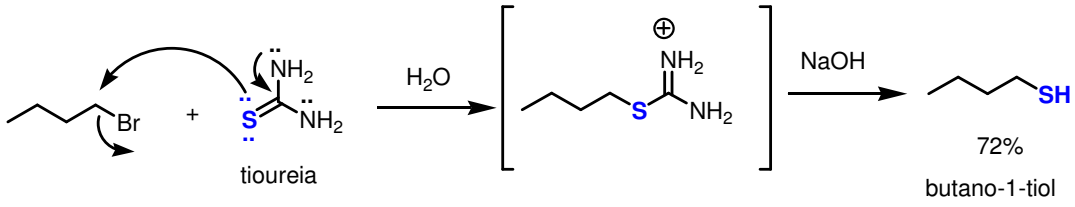


Figura 6.92

Exercício proposto: escreva as estruturas canônicas da **tiouréia** e escreva seu híbrido de ressonância.

Grupos ***p-toluenosulfonatos*** são ótimos grupos abandonadores e podem ser substituídos pelo átomo de **hidrogênio**, sendo esta, classificada como uma **reação de redução**. Neste caso, o hidreto (H^-) atua como nucleófilo, sendo que o doador de hidreto é o **borotrietilidreto de lítio** ($LiBHEt_3$), um agente redutor, como mostrado na figura 6.93.

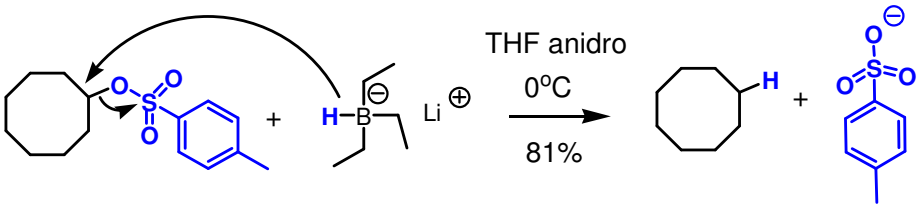


Figura 6.93

Um dos reagentes redutores mais usados em síntese orgânica é o **boroidreto de sódio** ($NaBH_4$). Na reação mostrada a seguir, este reagente substitui o bromo pelo hidrogênio de forma muito eficiente, via S_N2.

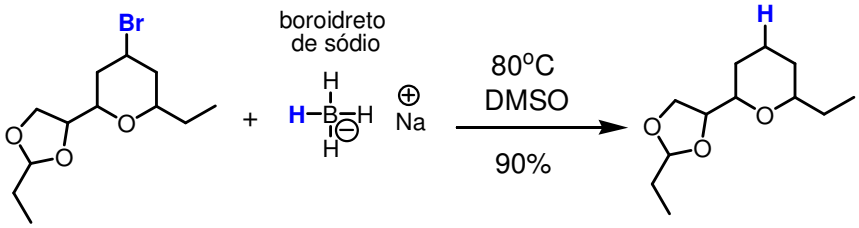


Figura 6.94

Como vimos no capítulo 4, alcinos possuem o hidrogênio terminal com propriedades relativamente ácidas (pKa = 25) devido à hibridação do carbono ligado a este hidrogênio ser sp, tendo 50% de caráter s. Esta propriedade é muito útil em síntese orgânica. A reação de alcinos terminais com bases fortes, como mostrado na figura 6.95, conduz as suas bases conjugadas, que por serem muito nucleofílicas, podem atuar em reações via S_N2.

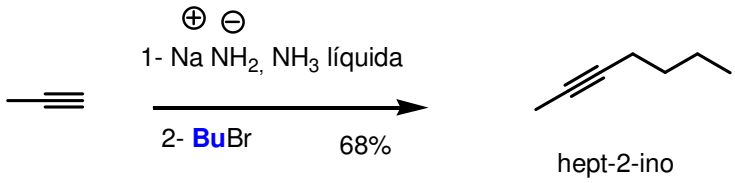


Figura 6.95

Note que na primeira etapa da reação a formação do ânion derivado do propino é total, uma vez que ***nos equilíbrios ácido-base encontram-se deslocados na direção onde se encontra os ácidos mais fracos (maior pKa)***. Este ânion reage na segunda etapa da reação como nucleófilo, com o brometo de butila. Cabe destacar como detalhe experimental que o 1-bromobutano é adicionado somente na reação 2, após a formação do ânion do propino, que ocorre na reação 1. Estas duas reações são efetuadas em um único reator, sendo, porém subseqüentes. Neste exemplo, temos a formação de uma nova **ligação C-C**, que é a "chave" na arquitetura de moléculas orgânicas (síntese orgânica) mais complexas (figura 6.96).

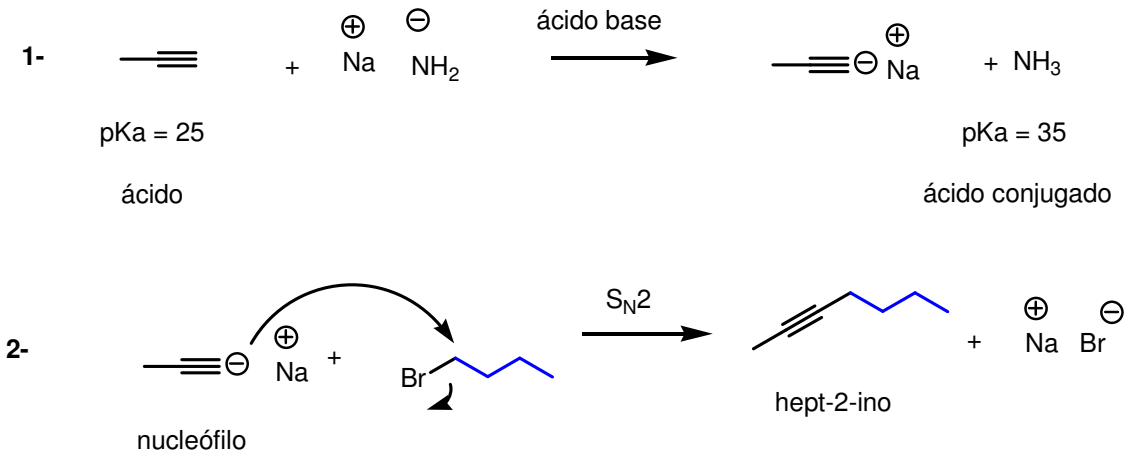
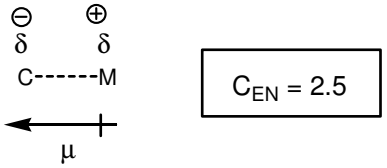


Figura 6.96

Observamos no exemplo anterior, que carbonos ligados a metais, como a ligação **carbono-sódio** ($C^- Na^+$) tem alto caráter iônico, colocando a carga negativa no carbono devido à baixa eletronegatividade do sódio. Estes carbonos são considerados como **carbânions** e tem muita utilização na síntese orgânica. ***O maior ou menor caráter iônico destas ligações, depende principalmente da maior ou menor diferença de eletronegatividade entre o carbono e o metal (Δ_{EN}C-M). quanto maior a Δ_{EN}C-M, maior é o caráter iônico e mais reativo será o carbânion como nucleófilo.*** Os efeitos dos solventes na reatividade dos carbânions são também muito importantes e quanto mais polar, mais separa as cargas opostas, aumentando a reatividade do organometálico. Observe na figura 6.97, alguns exemplos de ligações C-M (carbono metal) e as Δ_{EN}C-M destas ligações.



M	$_{EN}$	Δ_{EN}C-M
K	= 0.8	1.7
Na	= 0.9	1.6
Li	= 1.0	1.5
Mg	= 1.2	1.3

Figura 6.97

Uma das reações mais conhecidas na química orgânica foi desenvolvida pelo francês Victor Grignard (1871-1935), sendo denominada de **reação de Grignard**. Nesta, uma **ligação organometálica** C-Mg é formada peta reação de um haleto de alquila com magnésio em pó, em presença de éter etílico como solvente. O mecanismo da formação do reagente de Grignard e proposto ocorrerr via **radicalar** e a adição de pequenas quantidades de catalisadores como o I_2 ou 1,2-diiodopropano são comuns nesta reação, objetivando aumentar

a eletropositividade do magnésio, com o favorecimento da transferência de elétrons do magnésio para o brometo de butila, como no exemplo da figura 6.98.

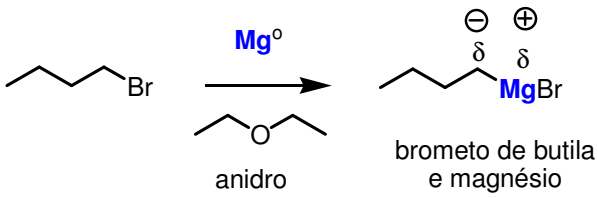


Figura 6.98

Muitos destes reagentes são comerciais, mas devem ser guardados em atmosfera de gás nobre em ausência umidade e em solventes anidros e apróticos. A reação de reagentes de Grignard com água é altamente exotérmica, conduzindo a recuperação do alcano de partida, mediante a reação altamente favorável do tipo ácido-base (figura 6.99).

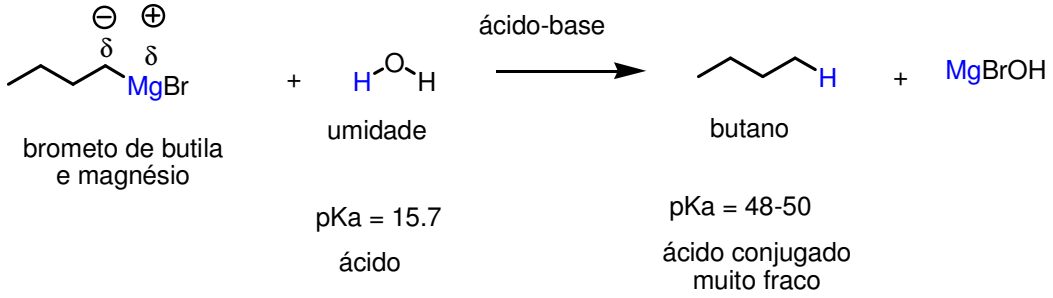


Figura 6.99

No exemplo a seguir (figura 6.100), mostramos a reação entre o brometo de butila e magnésio como nucleófilo e o brometo de alila como eletrófilo.

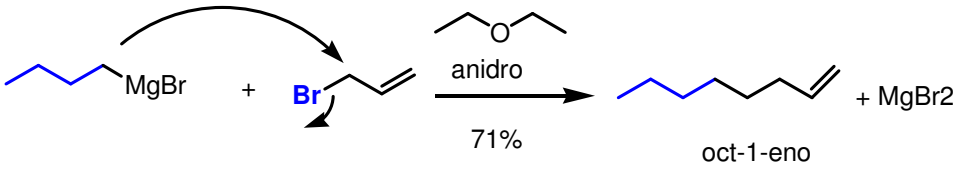


Figura 6.100

Um outro tipo de **organometálico** muito usado em síntese orgânica, introduzido na década de 1950-1960, são os **reagentes de organolítio**. Esta classe de reagente é formada pela reação direta entre o lítio metálico com o haleto de alquila, em condições anidras semelhantes à reação de Grignard. Devido a maior eletropositividade do lítio comparado com o magnésio, não é necessário adição de catalisador para a reação de formação do organilítio. Os organolítios são também mais reativos que os correspondentes organomagnésios (veja a Δ_{EN}C-M, na figura 6.97) . O butilítio e muitos outros organolítios são também comerciais e vendidos em garrafas seladas em atmosfera de argônio seco e em solventes apróticos anidros, como o hexano. A manipulação destes reagentes deve ser efetuada em meio totalmente anidro, pelas mesmas explicações discorridas para o reagente de Grignard.

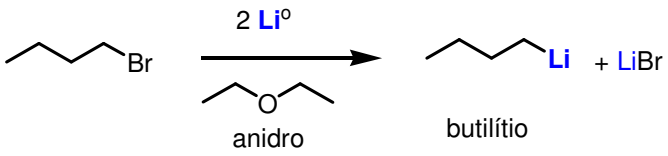


Figura 6.101

A reação de **litiação direta** de um hidrogênio, alocado em um anel aromático, pode ser feita via reação ácido-base entre o butilítio e o anel aromático, principalmente quando este anel está substituído por um **grupo orto-diretor**, como exemplificado na figura 6.102.

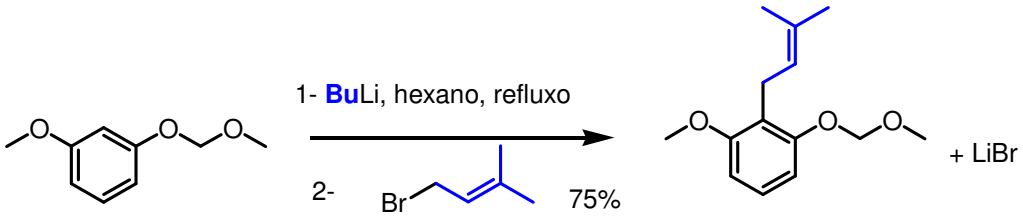


Figura 6.102

Um dos átomos orto-diretores é o oxigênio, normalmente na forma de éter. Por ser uma **base de Lewis** dura* , o oxigênio complexa com o átomo de lítio, que é um **ácido de Lewis** duro*, seguido da desprotonação do hidrogênio orto aos dois grupos éteres, conduzindo ao carbânion mais estável. Este carbânion reage em seguida com o brometo de isoprenila via S_N2, levando a formação da nova ligação C-C. Esta etapa sintética foi usada durante a síntese total de moléculas com acentuado efeito contra venenos de cobras e animais peçonhentos figura 6.103).

Um outro tipo de carbânion (C-Li) é o que ocorre na reação **ácido-base** entre a base forte e não nucleofílica **LDA** (diisopropilamideto de lítio) e o hidrogênio α a uma carbonila. Este carbânion atua em seguida como nucleófilo com o iodeto de benzila, conduzindo a nova ligação C-C, como mostrado na figura 6.104. uma revisão dos conceitos de ácidos e bases duros e moles foi recentemente abordado no livro "Ácidos e Bases em química orgânica; Costa,Ferreira, Esteves & Vasconcellos, editora Bookman, 2005.

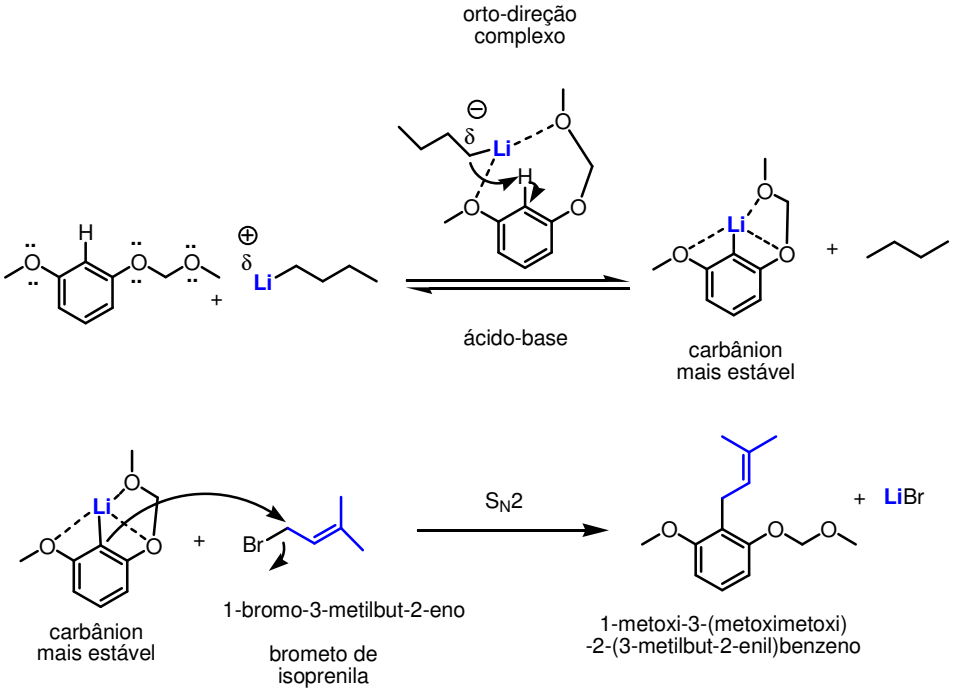


Figura 6.103

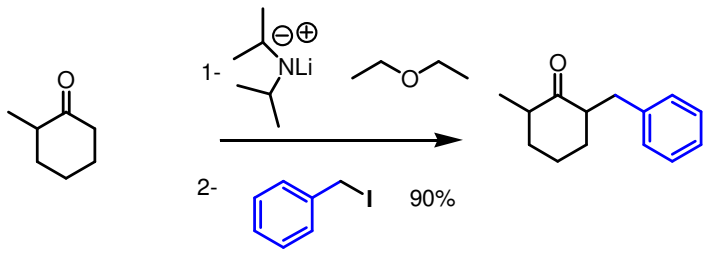


Figura 6.104

Cabe destacar nesta reação a sua regiosseletividade. O LDA, que é uma base muito volumosa, abstrai seletivamente um dos hidrogênios a carbonila do metileno (CH_2), sendo este mais "livre" espacialmente para reagir que o hidrogênio a carbonila metínico (CH), como mostrado a seguir. Em seguida, este carbânion atua como nucleófilo, conduzindo ao produto de alquilação (figura 6.105).

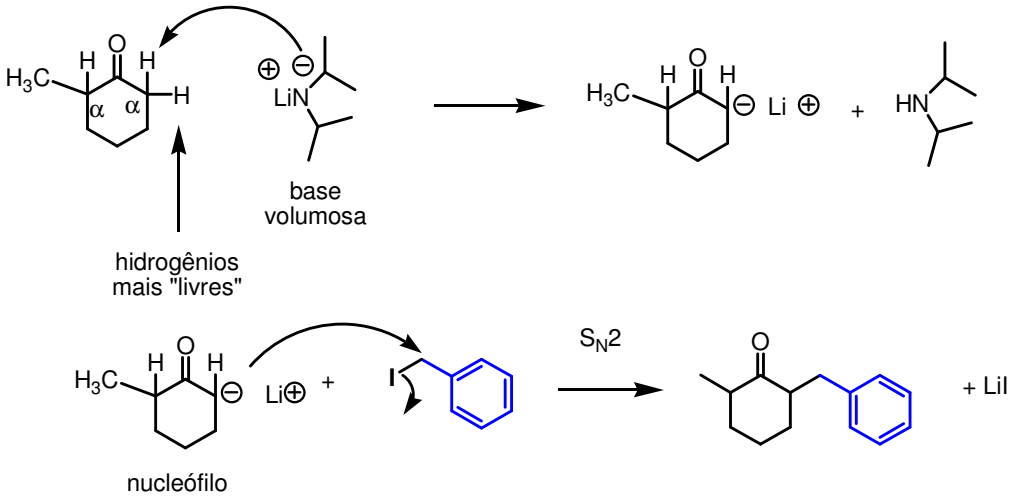


Figura 6.105

Exercício resolvido: Explique o porquê dos hidrogênios α carbonila serem particularmente ácidos.

Resposta:

A abstração do hidrogênio α carbonila é mais facilitada (mais ácido), devido a maior estabilidade da sua correspondente **base conjugada**. O carbânion α carbonila pode ser estabilizado por ressonância, conduzindo a uma carga mais deslocalizada e conseqüentemente mais estável, como mostrada na figura 6.106.

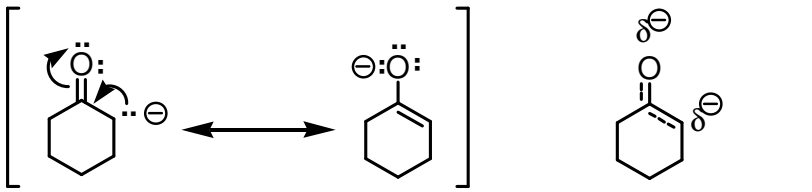


Figura 6.106

Exercício proposto: escreva um esquema mecanístico razoável para a reação mostrada na figura 6.107.

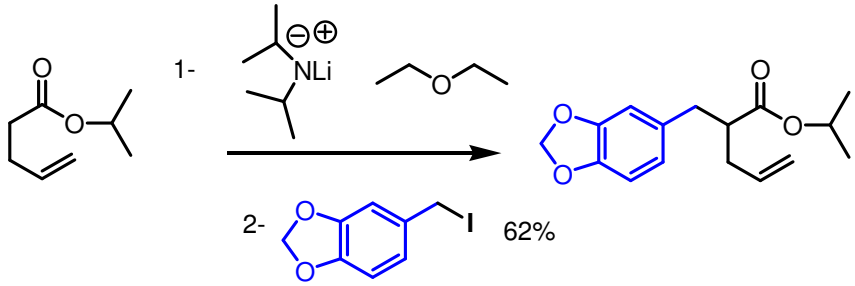


Figura 6.107

Exercício resolvido: explique mecanisticamente à formação dos produtos mostrados a seguir.

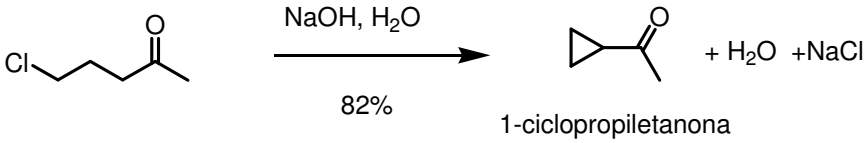


Figura 6.108

Resposta: há a formação de um equilíbrio **ácido-base** entre o hidróxido e o hidrogênio α carbonila. Em seguida há a reação via mecanismo **S_Ni** conduzindo a formação do produto, como mostrado a seguir.

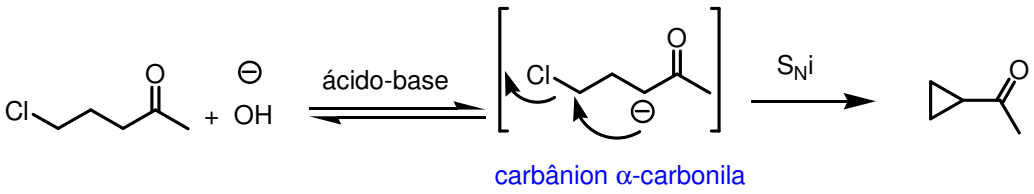


Figura 6.109

Capítulo 7: Reações via o mecanismo de β-Eliminação (E_1 e E_2).

Uma reação de **eliminação** ocorre quando dois átomos, por exemplo, **X** e **H**, na figura 7.1, são eliminados de uma molécula. A eliminação é classificada de acordo com a posição relativa entre estes átomos, podendo ser uma **α–eliminação**, onde os átomos estão ligados em um mesmo carbono ou **β-eliminação**, onde estes átomos são vicinais entre si, como mostrados na figura 7.1. Este texto trata das **β-eliminações**, sendo estas muito mais usuais na química orgânica.

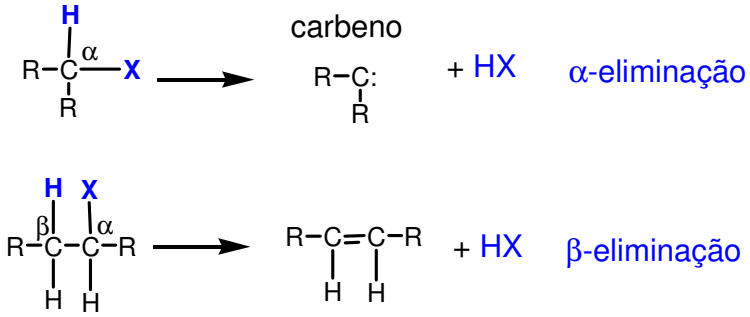


Figura 7.1

As reações de β-eliminação podem ocorrer ***principalmente*** pelos mecanismos chamados de **eliminação unimolecular (E1)** ou pelo mecanismo chamado de **eliminação bimolecular (E2)**.

MECANISMO E1

Na figura 7.2 mostramos um exemplo prático da preparação do 2-metil-but-2-eno a partir do isopentanol (2-metil-butan-2-ol).

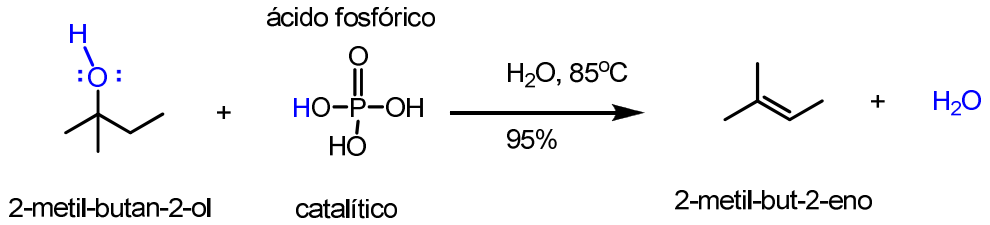


Figura 7.2

O mecanismo E1 ocorre inicialmente de forma semelhante ao mecanismo S_N1, passando pela formação de um **carbocátion**. Esta é normalmente a **etapa controladora da velocidade** ou **etapa lenta** (figura 7.3). Note na figura 7.3 que a protonação prévia do álcool é fundamental, transformando a hidroxila em **oxônio**, melhorando muito o **grupo abandonador**. Entretanto, o

que ocorre na terceira etapa é o que define o tipo de produto que se obtém. Em condições de maior temperatura, temos preferencialmente a **β–eliminação**, pela abstração do hidrogênio β. Esta conduz ao rompimento da ligação σ-s-sp^3 e formação da ligação π . Este caminho conduz a formação dos produtos, com a reciclagem do **catalisador ácido**, que normalmente é o ácido fosfórico. Outros ácidos minerais (HCl, H_2SO_4) ou orgânicos (ácido *p*-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético) ser podem ser usados para catalisar a reação.

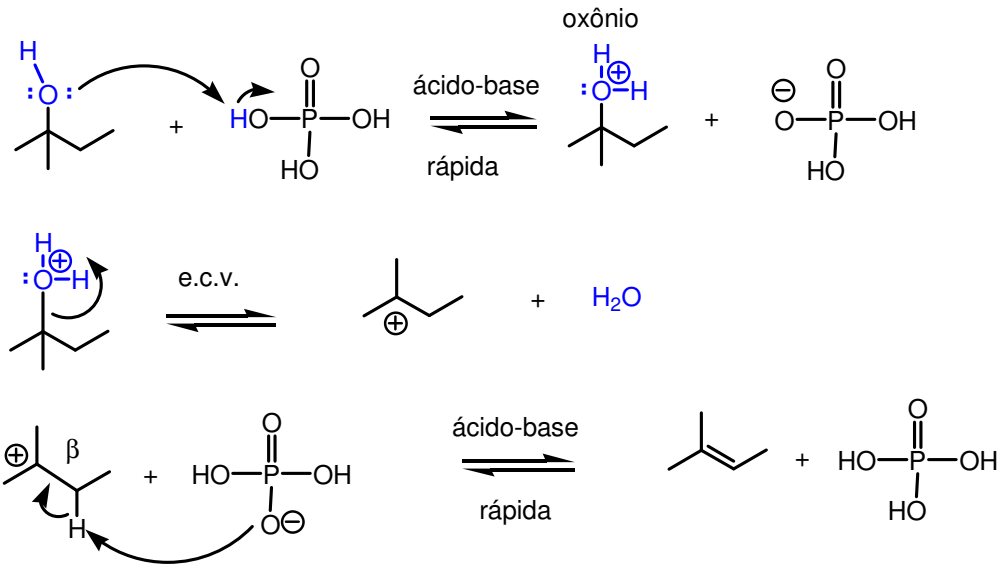


Figura 7.3

Como neste tipo de mecanismo, a formação do carbocátion ocorre na etapa lenta, os **álcoois terciários são mais rapidamente eliminados via E1 do que os secundários**. Compare com a condição de temperatura e tempo exigidos para a preparação do **cicloexeno** a partir do **cicloexanol**, mostrado na figura 7.4, com as condições do primeiro exemplo (figura 7.2).

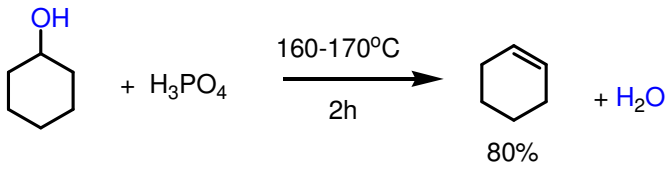


Figura 7.4

Podemos notar nos exemplos anteriores que ***substratos secundários ou terciários, meio ácido, solventes altamente ionizantes (com alta constante dielétrica) e nucleófilos fracos, favorecem bem a reação via E1.*** O produto de reação via E1 podem vir acompanhados dos produtos via o mecanismo S_N1 e vice e versa. Os parâmetros que favorecem a os produtos S_N1 versus os produtos E1 serão abordados no item 2.5.

Exercício resolvido: escreva a equação e proponha um mecanismo completo, incluindo uma proposta de estado de transição para a etapa lenta, para a reação entre o 1-fenil-etan-1-ol com solução 1N de ácido sulfúrico, em aquecimento.

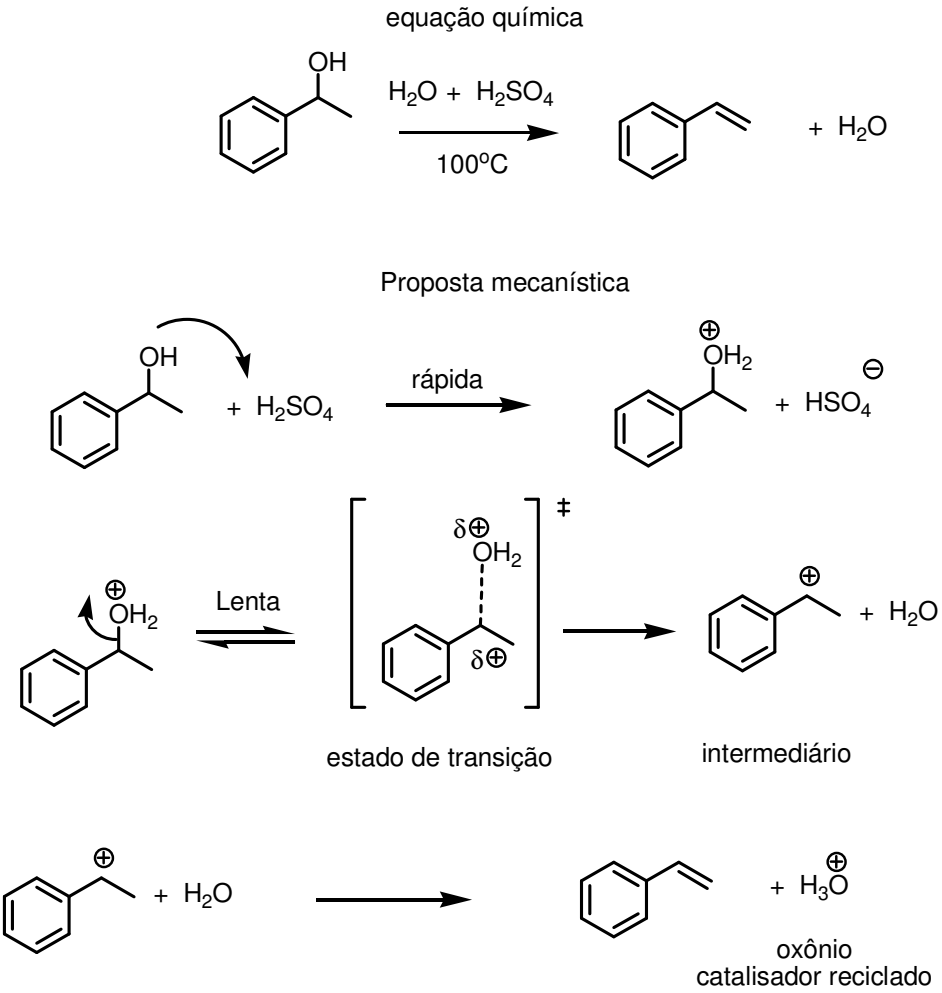


Figura 7.5

MECANISMO E2

Quando o meio reacional for o **básico concentrado** a probabilidade de formação de carbocátion é próxima de zero. Nestes casos, ***não devemos propor em mecanismo de reação via E1***. As reações de eliminação ocorrem, nestas condições, via **E2 (eliminação bimolecular)**, como exemplificado na figura 7.6.

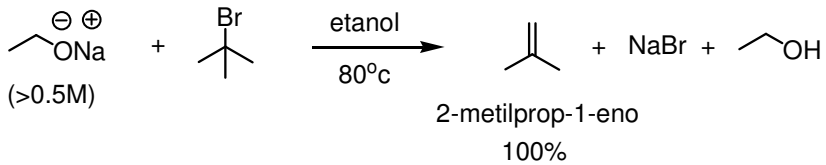


Figura 7.6

O mecanismo E2 consiste na abstração do hidrogênio β ao carbono que porta o grupo abandonador (Br) **sincronicamente** à formação de uma ligação dupla e rompimento da ligação C-Br. Note que o ataque etóxido de sódio ao carbono terciário seria muito difícil devido ao alto

impedimento estérico do carbono terciário. Desta forma o mecanismo S_N2 não ocorre ou ocorre em quantidade imperceptível. O caminho E2 é mais favorecido, devido ao hidrogênio β estar mais "livre" para ser abstraído pelo etóxido de sódio. A cinética desta reação é bimolecular **(V = κ [RX] [RO^-])**, totalmente consistente com esta proposta de mecanismo, mostrada na figura 7.7.

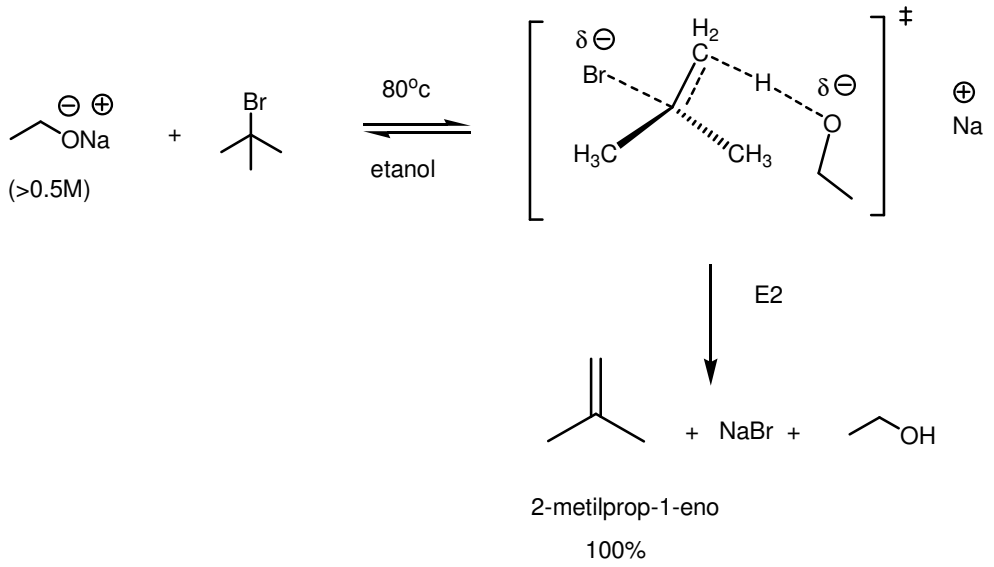
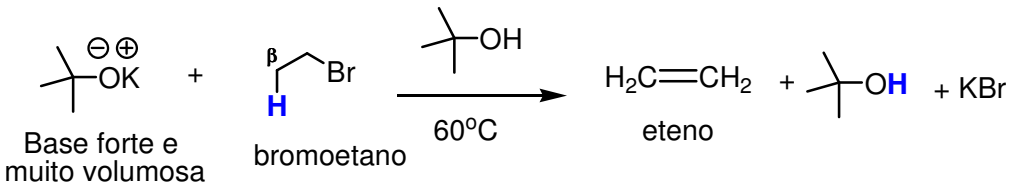


Figura 7.7

Casos onde o substrato seja primário, mas a base forte e volumosa (pouco nucleofílica) dificulta muito a S_N2 e o caminho mecanístico prioritário é a eliminação bimolecular (E2), como mostrado na figura 7.8.



Vel. = κ [bromoetano][terc-butoxide potássio]

Figura 7.8

Exercício proposto: escreva o estado de transição da etapa lenta para a reação anterior.

OUTROS MECANISMOS

Os mecanismos E1 e E2 são extremos de um contínuo conjunto de possibilidades mecanísticas. Outros mecanismos de β-eliminação foram propostos para explicar diversos

fatos observados, mas não os abordaremos neste texto, por questões de objetividade. Cabe apenas destacar, que ***dependendo do "quanto no estado de transição" a ligação H-C está sendo rompida e a ligação C=C está sendo formada e a ligação C-X está sendo rompida, é o que define as diversas variações tênues de mecanismos.*** Compare na figura 7.9, a seguir, que na E1 a ligação C-X está praticamente rompida e há a formação do carbocátion. Na E2 a tudo acontece sincronicamente.

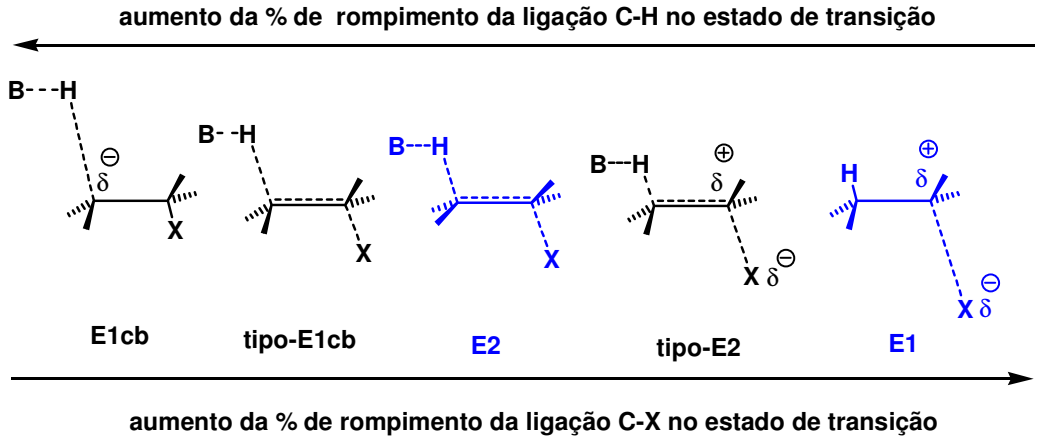


Figura 7.9

Já na **E1cb** (eliminação unimolecular carbaniônica, volume 2 desta série) a ligação H-C se rompe antes, havendo a formação de um **carbânion**. Este só é o mecanismo principal onde um possível carbânion estável possa ocorrer, ou seja, onde fortes grupos elétron-atratores estejam ligados ao carbânion (figura 7.10).

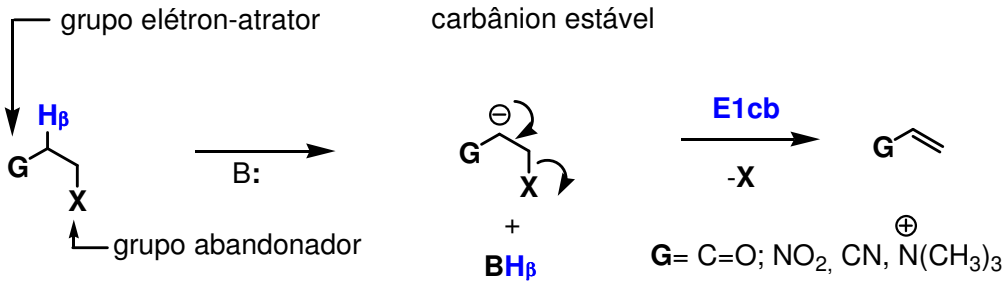


Figura 7.10

2.2- Eliminação de Saytzeff *versus* Eliminação de Hoffman: a regiosseletividade nas Reações de Eliminações.

Uma vez que as reações de eliminação são irreversíveis, na maioria dos casos, a proporção dos produtos depende da velocidade de formação dos mesmos, e a isto chamamos de **controle cinético**. As explicações para as proporções relativas entre os produtos formados têm que ser analisadas pela maior ou menor **energia de ativação** (E_a) necessária para cada

substrato alcançar o seu correspondente **estado de transição**, que o conduzirá ao produto relacionado. Nas **reações via E1**, o controle da velocidade da reação é principalmente dominado pela formação do carbocátion, mas a proporção dos produtos de eliminação está relacionada ao que ocorre após esta etapa. Na etapa subseqüente a formação do carbocátion, dois caminhos mecanísticos competitivos estão atuando: a adição do nucleófilo ao carbocátion, sendo esta uma reação de $\mathbf{S_N1}$ ou a abstração do hidrogênio β ao carbocátion, com a formação da ligação dupla, sendo esta a reação de **E1**. Vamos considerar neste momento, somente os ***produtos possíveis obtidos via E1*** (a concorrência SN versus E deixaremos para o item 2.4).

Observe na figura 7.11, que o produto de eliminação 2-metil-but-1-eno é 2.5 Kcal. Mol-1 mais energético que o seu correspondente regioisômero 2-metil-but-2-eno, baseado nos cálculos computacionais feitos pelo autor deste livro (B3LYP/6-31G*).

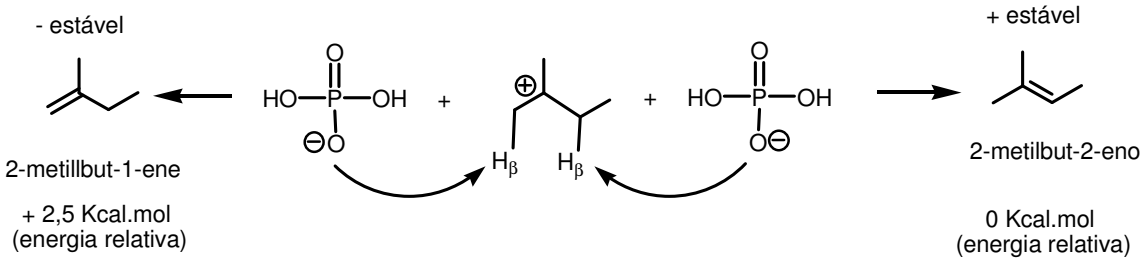


Figura 7.11

Entretanto, como a reação é irreversível e o **controle é cinético**, ***a maior proporção do produto 2-metilbut-2-eno ocorre devido a menor energia de ativação para o carbocátion alcançar o estado de transição 2 em relação energia de ativação para o carbocátion alcançar o estado de transição 1*** (figura 7.12). Veja que todas as espécies são as mesmas (representamos nesta figura 7.12 a água como a base na abstração do hidrogênio β, por ela ser uma base mais forte que o ácido hidrogenofosfórico) e ***a abstração do hidrogênio no estado de transição 2 conduz a um estado de transição onde a ligação dupla está se formando em posição tri-substituída, que é mais estável do que a di-substituída.*** Esta pequena diferença de energia entre os estados de transição 1 versus 2 é o que origina a diferente proporção entre os **produtos E1**.

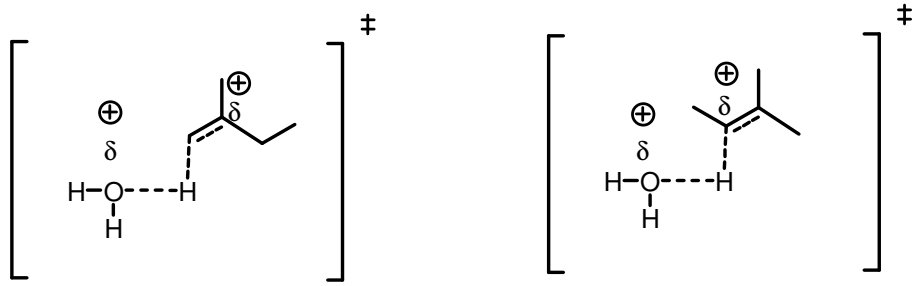


Figura 7.12

Certas regularidades na ***obtenção dos produtos olefínicos mais estáveis*** foram notados pelo pesquisador russo ***A. N. Saytvev*** no fim do século retrasado e estes produtos foram considerados por muitos anos obedecer a uma regra denominada de regra de **eliminação de Saytzeff**. ***Podemos generalizar que reações que ocorrem via E1 sempre fornece preferencialmente o alceno mais estável, que é o mais substituído.*** Alguns exemplos estão mostrados na figura 7.13.

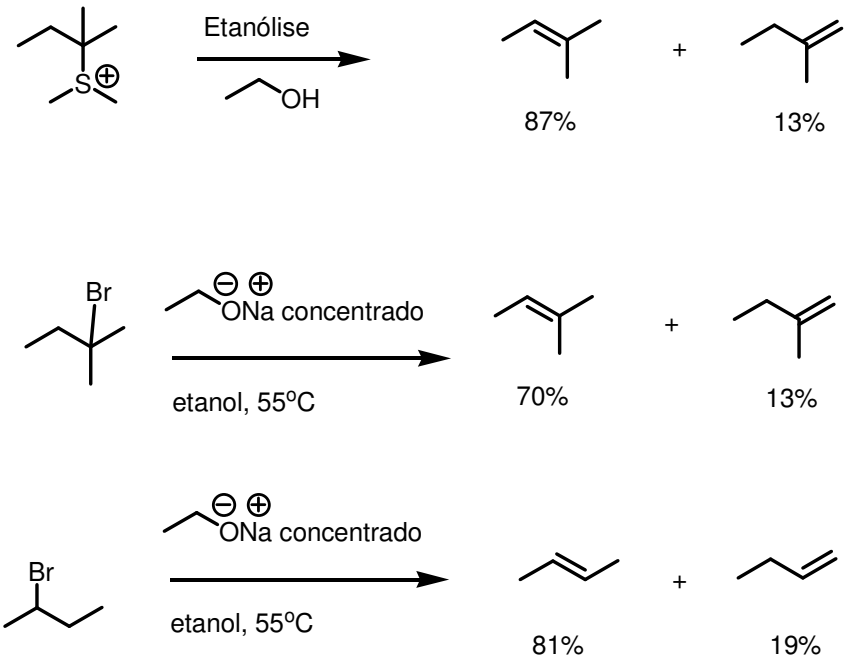


Figura 7.13

A regiosseletividade na formação do produto olefínico mais estável via E1, pode advir de efeitos diferentes ao número de substituições do alceno formado. Na figura 7.14, mostramos um exemplo onde o produto principal da eliminação é dirigido pela formação de um alceno conjugado por ressonância com uma cetona, tornando o sistema mais estável. Este grupo funcional formado chama-se **enona**.

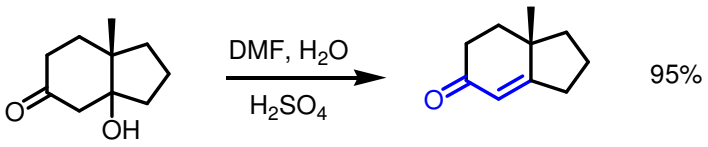


Figura 7.14

Exercício resolvido: proponha um mecanismo para a reação da figura 7.14.

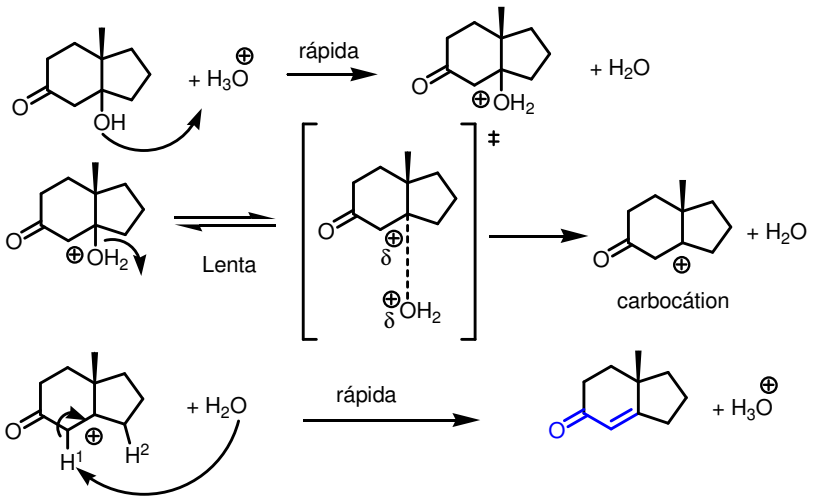


Figura 7.15

O carbocátion proposto como intermediário é terciário e pode ficar geometricamente planar, como mostrado na figura 7.16. Este desenho foi obtido mediante cálculo computacional feito pelo autor, usando teoria dos orbitais moleculares (RHF/3-21G*), contido no programa gaussian98®. Uma outra explicação para a obtenção deste produto é a maior acidez do hidrogênio α a carbonila.

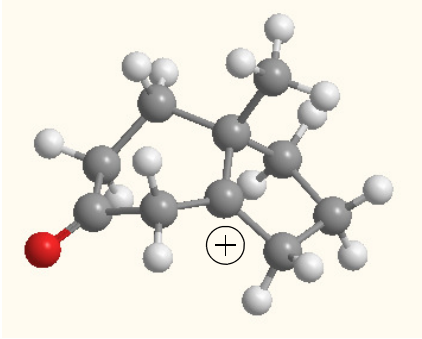


Figura 7.16: carbocátion geometricamente otimizado por RHF/3-21G*.

Várias reações de β-eliminação a que ocorrem via E2 também conduzem a olefina mais estável, como mostrado nos 2º e 3º exemplos da figura 7.12. Novamente, a explicação está no caráter de ligação dupla mais substituída nos estado de transição 2, que conduz ao produto principal. Vejamos por exemplo, os estados de transição E2, para a preparação do but-2-eno e seu regioisômero but-1-eno, mostrado na figura 7.17, a seguir.

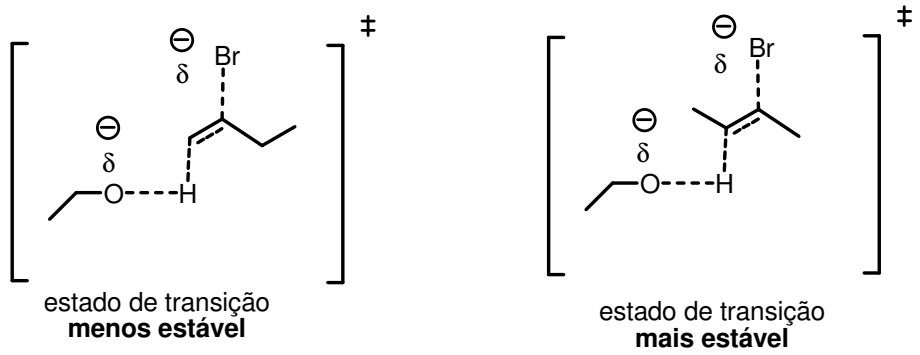
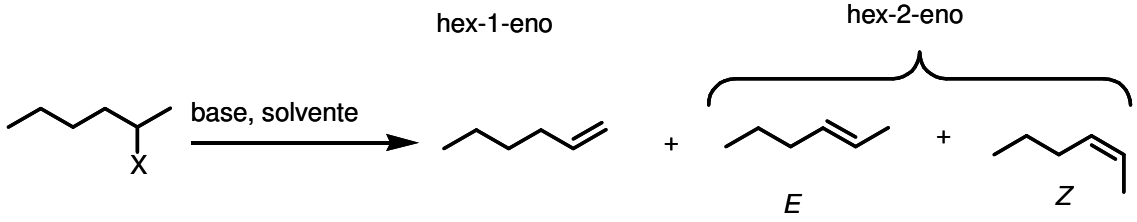


Figura 7.17

Vários exemplos de β-eliminação conduzem preferencialmente à olefinas **menos substituídas**. Isto é experimentalmente muito bom, uma vez que podemos escolher as melhores metodologias sintéticas, dependendo do produto que queremos obter. Vamos observar os dados apresentados na tabela 1.



X= I	$MeO^{\ominus}$, MeOH	19%	63%	18%
Cl	$MeO^{\ominus}$, MeOH	33%	50%	17%
F	$MeO^{\ominus}$, MeOH	69%	21%	9%
I	terc-$BuO^{\ominus}$, terc-BuOH	78%	15%	7%
Cl	terc-$BuO^{\ominus}$, terc-BuOH	91%	5%	4%
F	terc-$BuO^{\ominus}$, terc-BuOH	98%	1%	1%
$N(CH_3)_3^{\oplus}$	terc-$BuO^{\ominus}$, terc-BuOH	>98%	<1%	<1%

Tabela 1

Duas observações são percebidas, observando os dados desta tabela:

(1) quanto mais ***volumosa é a base***, maior a proporção de alqueno ***menos substituído***.

(2) quanto ***melhor*** o ***grupo abandonador***, maior a proporção de alqueno ***mais substituído***.

A obtenção preferencial de alcenos menos substituídos, em algumas condições experimentais, foi observada pelo químico alemão **A.W. Hofmann** e estes produtos foram durante muitos anos ditos seguirem a **regra de β-eliminação Hofmann**.

Uma explicação pela grande preferência da formação do hex-1-eno em alguns exemplos da tabela acima, está baseada no tipo de mecanismo de reação que está ocorrendo. Quanto

melhor o grupo abandonador ($I^->Cl^->F^->N(CH_3)_3$) mais rompida estará a ligação C-X, com a presença menos significativa do grupo abandonador no estado de transição, tendendo a um mecanismo tipo-E1 (reveja a figura 7.9). Por outro lado, quanto pior o grupo abandonador, "mais presente" ele estará no estado de transição, tornando os **fatores estéricos** com estes grupos, mais significativos. Nestes casos, a abstração do hidrogênio mais "livre" ou seja, o menos impedido estericamente (hidrogênio primário), em relação aos hidrogênios secundários leva a formação de um ***estado de transição menos impedido estericamente***, o que o torna mais estável (menor energia). Em resumo, ***o maior volume da base e a maior proximidade ao grupo abandonado, maximizam a preferência pela obtenção do produto menos substituído, sendo este chamado de produto Hofmann.*** Na figura 7.18, mostramos como a obtenção seletiva do produto menos substituído hex-1-eno é vantajosa, analisando o estado de transição que culmina na sua preparação. Quando bases mais volumosas (como o tert-butóxido) e grupos abandonadores ruins (como o $N(CH_3)_3$) estão atuando, temos um mecanismo tendendo a **E2 sincrônico**, com o grupo abandonador mais próximo ao carbono, que no caso anterior. Isto aumenta a porcentagem de abstração do hidrogênio β menos impedido, sendo este de mais baixa energia.

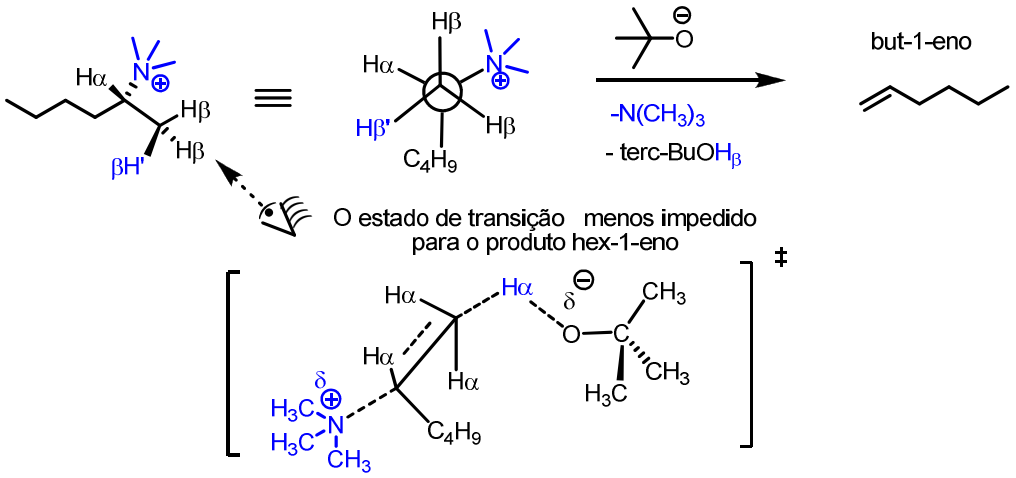


Figura 7.18

Quando há a possibilidade de abstração de dois diferentes hidrogênios β no mesmo carbono mais substituído (como mostrado na figura 7.19), podemos ter a formação de mistura de alcenos *E* e *Z*. O estado de transição que conduz ao produto *E* é mais estável devido ao menor impedimento estérico que o estado de transição que conduz ao alceno Z (figura 7.19a versus 7.19b). Note na figura 7.19a, que os grupos **CH_3** e **C_3H_7** encontram-se **anti-periplanares** no estado de transição, o que diminui suas interações repulsivas. A formação do alceno Z, mesmo sendo minoritária, ocorre mediante a um estado de transição um pouco mais energético, com a posição relativa **sin-clinal** entre os grupos **CH_3** e **C_3H_7**, como mostrado na figura 7.19b.

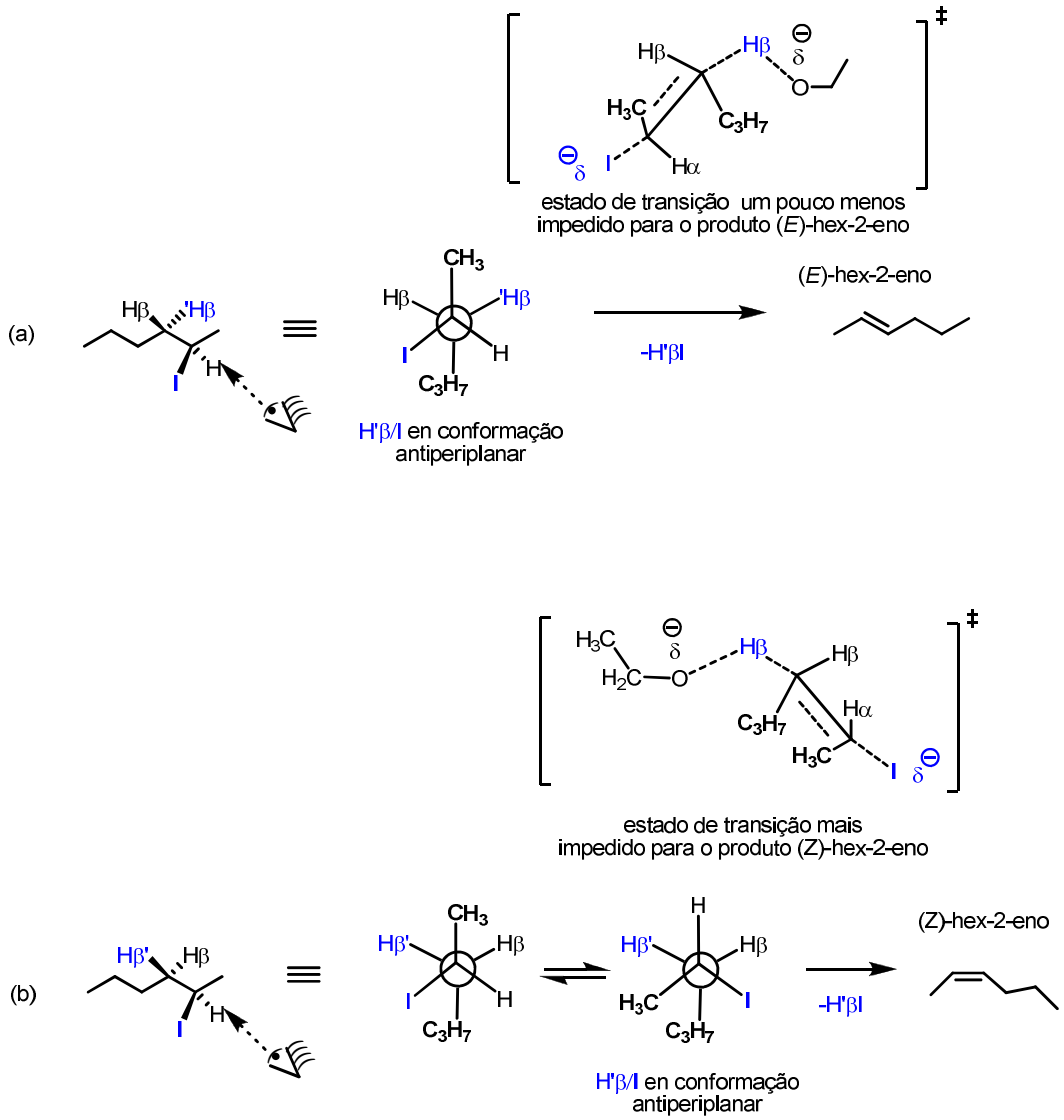


Figura 7.19

2.3- Implicações Estereoquímicas nas Reações de eliminações: Eliminação *anti versus sin.*

Fatos experimentais comprovam que, quando geometricamente possível, a reação de eliminação via E2 ocorre ***anti* estereoespecífica**, onde o hidrogênio β (Hβ) que será eliminado está conformacionalmente na posição **antiperiplanar** em relação ao grupo abandonador (G). Caso exista em impossibilidade molecular para o posicionamento relativo ser ***anti***, a eliminação ***sin*** ocorre. Nesta, a eliminação ocorre quando ao hidrogênio β (Hβ) está conformacionalmente na posição ***sin*-periplanar** em relação ao grupo abandonador. A eliminação ***sin*** exige mais energia que a eliminação ***anti*** (figura 7.21)

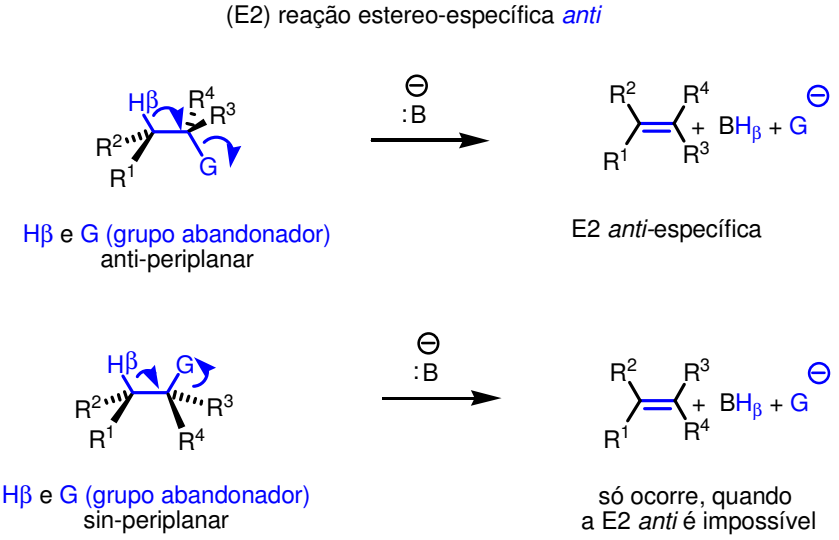


Figura 7.21

Uma possível explicação para este fato está baseada em que, na posição antiperiplanar entre o hidrogênio e o grupo abandonador, há uma melhor interpenetração dos orbitais atômicos híbridos, que durante o processo de eliminação, vão se re-hibridizando entre **sp^3→ p**, até concluir a formação da nova ligação **π** (figura 7.22).

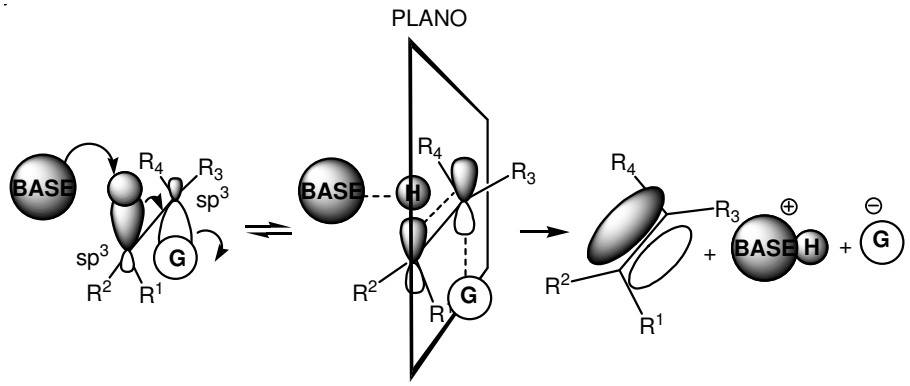


Figura 7.22

Vejamos o exemplo da eliminação dos quatro estereoisômeros do **1,2-difenilbromopropano**, que está mostrado na figura 7.23.

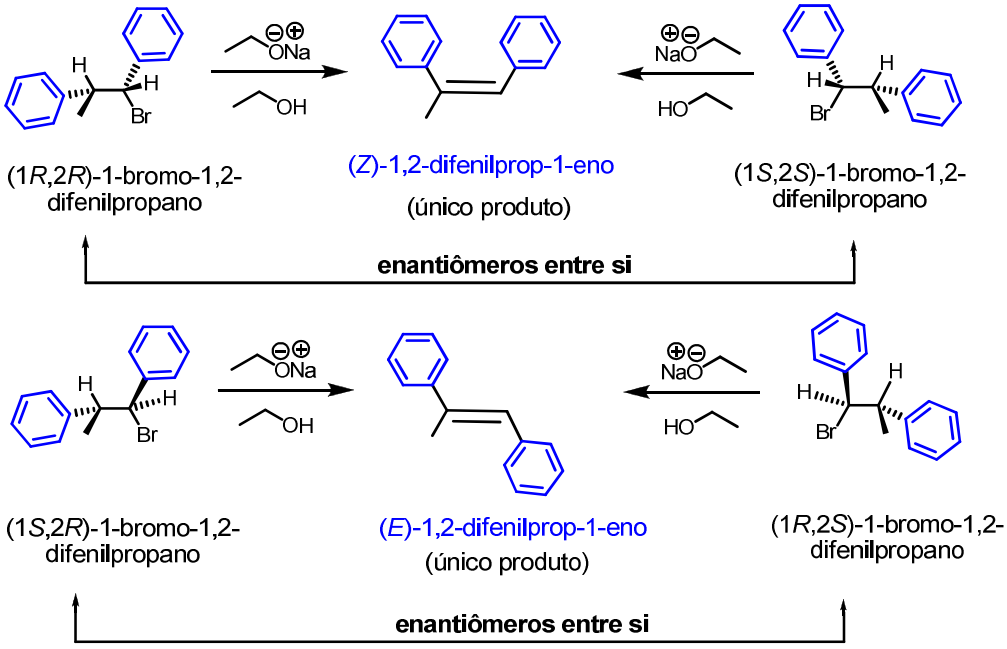


Figura 7.23

Observou-se que quando o (1R, 2R)-1,2- difenilbromopropano ou seu enantiômero, o (1S,2S)-1,2-difenilbromopropano reagem com etóxido de sódio concentrado em etanol, forma-se **especificamente** o (**Z**)-1,2-difenilprop-1-eno. Por outro lado, quando a mesma reação foi executada com os estereosômeros (1S,2R)-1,2-difenilbromopropano ou seu enantiômero, o (1R, 2S)-1,2-difenilbromopropano, somente o (**E**)-1,2-difenilprop-1-eno foi obtido. Um outro detalhe experimental importante observado foi que a formação específica de (**Z**)-1,2-difenilprop-1-eno foi **mais lenta** que a formação do (**E**)-1,2-difenilprop-1-eno.

Uma vez que estas reações são **irreversíveis**, as explicações destes dados só podem estar ligadas à **cinética da reação** e, por conseguinte, na estrutura dos correspondentes **estados de transição** competitivos destas reações***. A explicação para este fato experimental está baseada na anti-especificidade da eliminação.*** Nesta eliminação, a relação entre o hidrogênio β e o bromo é obrigatoriamente antiperiplanar (figura7.24). Os estereoisômeros (1R, 2R) ou o (1S, 2S) sofrem eliminação via E2, os estados de transição de grande energia devido ao alto **impedimento estérico** ocasionado entre os dois grupos volumosos **fenila**, encontrando-se estes no mesmo "lado" (figura 7.24). Esta grande energia do estado de transição conduz a uma maior **energia de ativação** para a preparação do **alceno Z** e conseqüentemente a reação é **relativamente lenta**. Por outro lado, quando os estereoisômeros (1S,2R) ou o (1S,2R) sofrem eliminação via E2 (figura 7.25) os estados de transição são relativamente **mais estáveis** que no caso anterior. Note, que neste caso, a eliminação ***anti*** posiciona os dois grupos volumosos em lados opostos, diminuindo relativamente a tensão no estado de transição. Sendo relativamente menos tensionado, a energia de ativação é menor. Assim, neste caso ***a reação de formação do (E)-alceno é mais rápida que a do (Z)-alceno***.

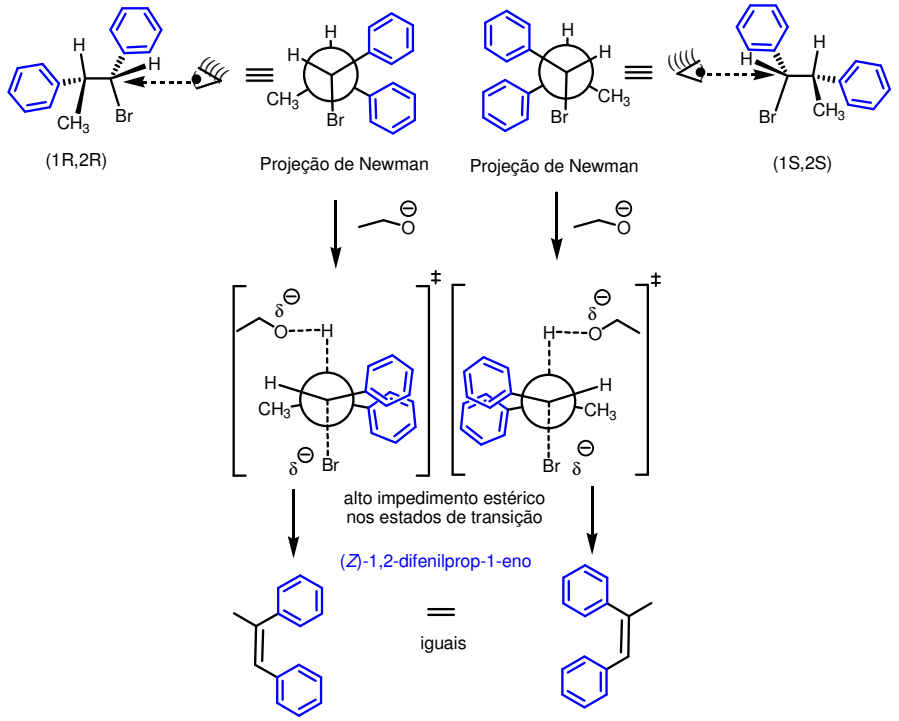


Figura 7.24

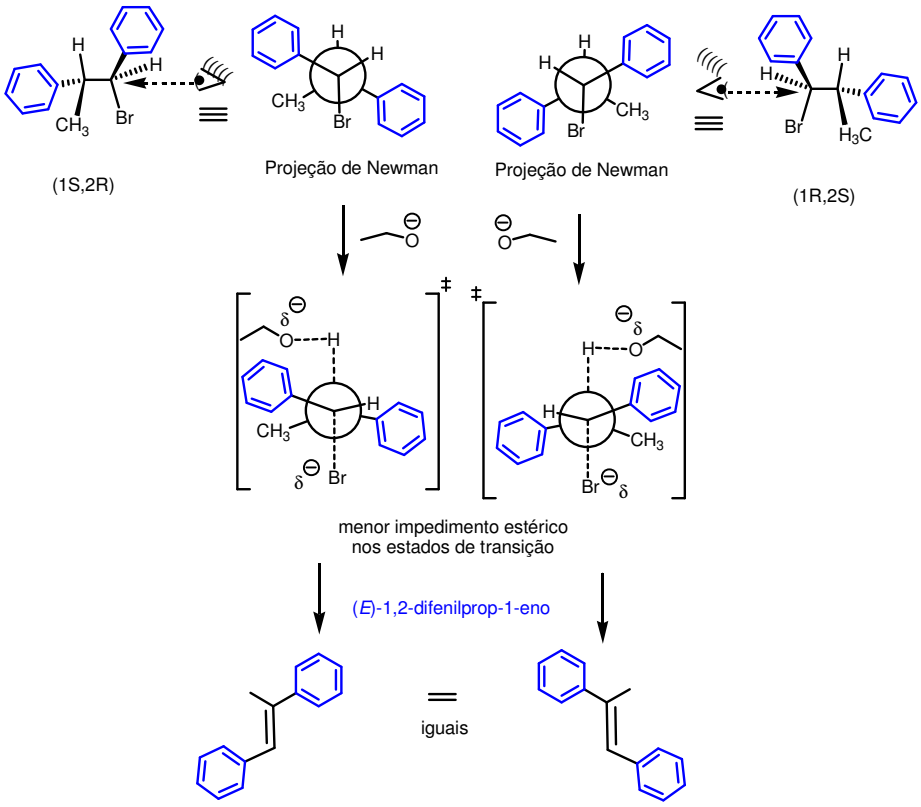


Figura 7.25

Exercícios resolvidos: (1) Explique o fato da eliminação de HBr pelo terc-butóxido de potássio ocorrer mais rapidamente no (cis)-1-bromo-4-terc-butilcicloexano do que no (trans)-1-bromo-4-terc-butilcicloexano, como mostrado na figura 7.26.

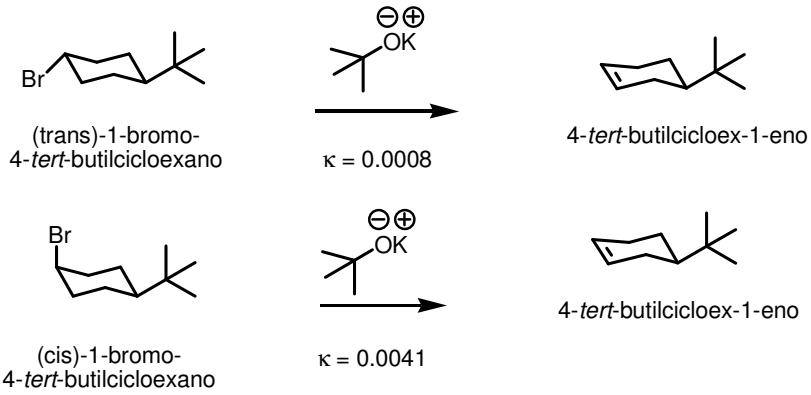


Figura 7.26

Resposta: Esta reação ocorre via E2, uma vez que uma base forte está sendo usada. A eliminação via E2 é ***anti*-específica** e necessita que um hidrogênio β encontre-se antiperiplanar com o grupo abandonador, neste caso o átomo de bromo. No isômero cis, existem dois hidrogênios β antiperiplanares ao bromo, podendo ser qualquer um dois hidrogênios eliminados nesta conformação cadeira (figura 7.27). Entretanto, no isômero trans, não há nenhum hidrogênio β na posição antiperiplanar ao bromo na conformação cadeira. A eliminação tem que ocorrer em uma conformação **bote torcido** pra que existam hidrogênios β na posição antiperiplanar ao bromo. Assim, a eliminação no isômero *trans* ocorre via um estado de transição **mais energético** que no isômero *cis*, sendo mais lenta a eliminação no isômero trans. Cabe relembrar que o **grupo terc-butila** é um **marcador conformacional**, jamais se colocando em uma posição axial.

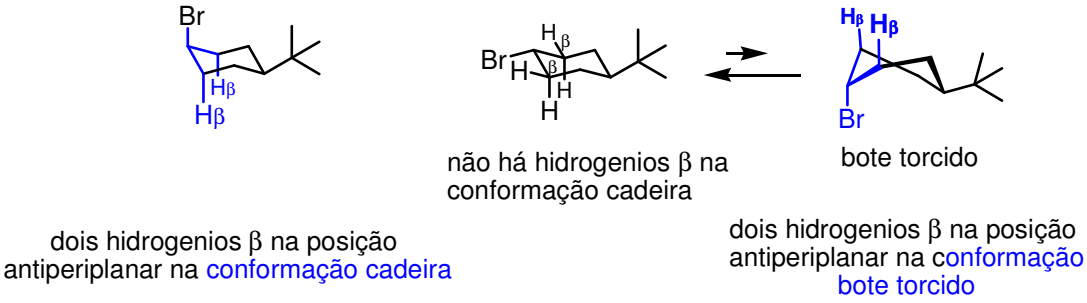


Figura 7.27

Em moléculas conformacionalmente rígidas, como mostrado no exemplo da figura 7.28, seguir, nem sempre podemos encontrar o posicionamento antiperiplanar entre o hidrogênio β e o grupo abandonador. Nestes casos, a eliminação ***sin*** ocorre especificamente.

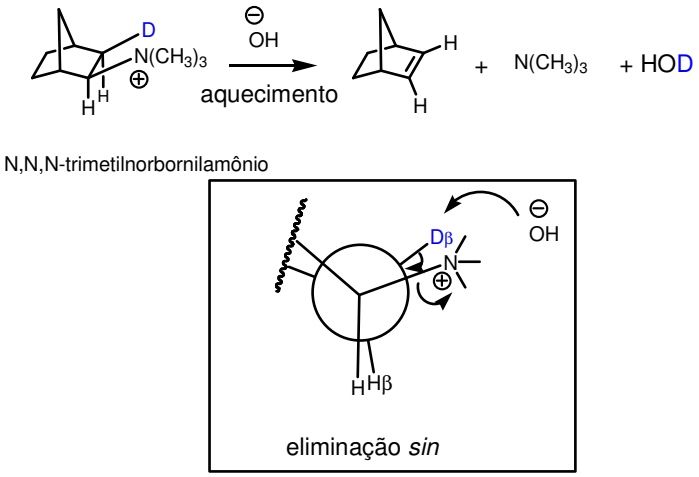


Figura 7.28

Note que o deutério no carbono β, que se encontra em posição **co-planar**, foi eliminado, provando experimentalmente que o mecanismo da eliminação do Hβ em posição **clinal** é muito pior que as co-planares. ***Em resumo: Em sistemas conformacionalmente livres, a reação de eliminação é anti-específica e em casos conformacionalmente rígidos, onde a eliminação anti seja impossível, a eliminação sin-específica ocorre.***

Exercício resolvido: explique os fatos experimentais mostrados na figura 7.29.

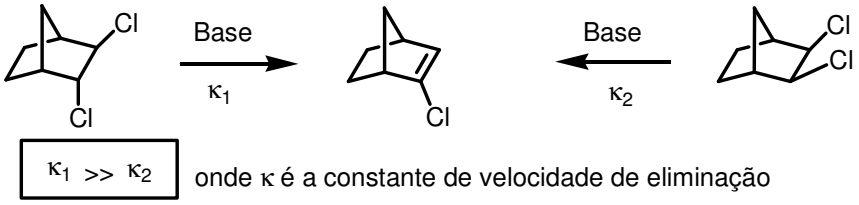


Figura 7.29

Resposta: no primeiro caso, devido à ausência de hidrogênios antiperiplanares a eliminação ocorre mediante a eliminação sin-coplanar. No segundo caso, ***não se observa nenhum hidrogênio β coplanar*** (nem *anti,* nem *sin*) sendo esta reação de altíssima energia.

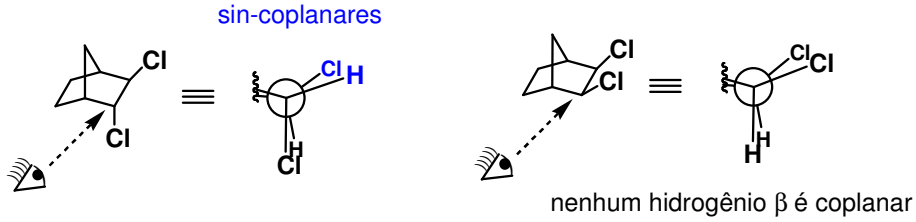


Figura 7.30

2.4-Reações de Eliminação pirolítica e dealogenação

Uma outra classe importante nas β-eliminações são aquelas que ocorrem termicamente, denominadas **pirólise** ou **eliminações pirolíticas**. As pirólises de acetatos ocorrem em altas temperaturas (300-500°C) sendo, entretanto processos industriais viáveis como mostrada no exemplo da pirólise do acetato de etila (figura 7.31).

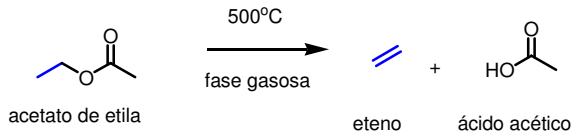


Figura 7.31

Estudos cinéticos e análise dos produtos evidenciam a ocorrência de um **mecanismo concertado**, onde as ligações se rompem e se formam de forma sincrônica (figura 7.32). Neste caso a base é o próprio oxigênio da carbonila do éster, que abstrai o hidrogênio beta, ocorrendo o rompimento da ligação C-H simples formação da ligação C=C e rompimento da ligação C-O, tudo em uma etapa, de forma sincrônica. Estas reações ocorrem via **estado de transição cíclico intramolecular de seis membros** e são classificadas como do tipo ***térmicas sin- específicas***.

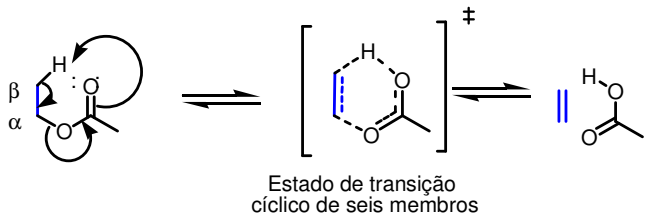


Figura 7.32

Exercício resolvido: explique o porquê de somente dois alquenos sejam obtidos na pirólise acetato de (1S, 2R)-1,2-dimetilciclopentila e três alquenos sejam obtidos na pirólise do acetato de (1S, 2S)-1,2-dimetilciclopentila (figura 7.33).

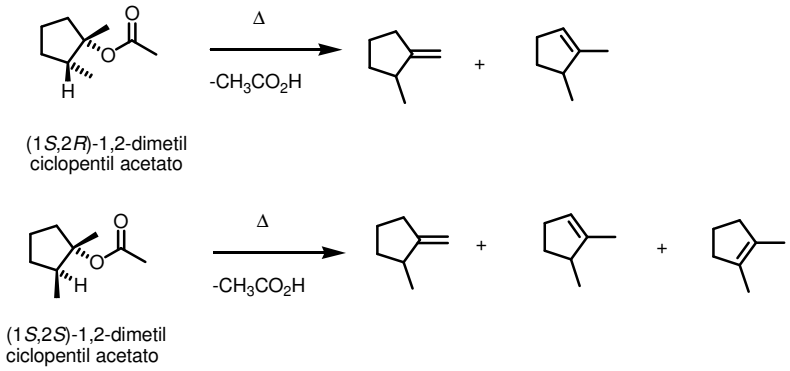


Figura 7.33

Resposta: A "chave" para a resposta completa desta questão é a observação tridimensional correta dos estados de transição de ***seis membros*** possíveis de se formarem durante a abstração de cada hidrogênio β existente. ***No caso da pirólise do estereoisômero (1S, 2R), mostrado na figura 7.33, existem dois hidrogênios geometricamente posicionados para a abstração***. Note que somente o hidrogênio alocado na metila, β e *cis* ao grupo acetato, é especificamente retirado, devido ao maior distanciamento do hidrogênio β *trans* que torna a formação do estado de transição de seis membros cíclico de muito alta energia. Este efeito também torna o outro hidrogênio β *trans* no carbono 1 impossível de ser abstraído.

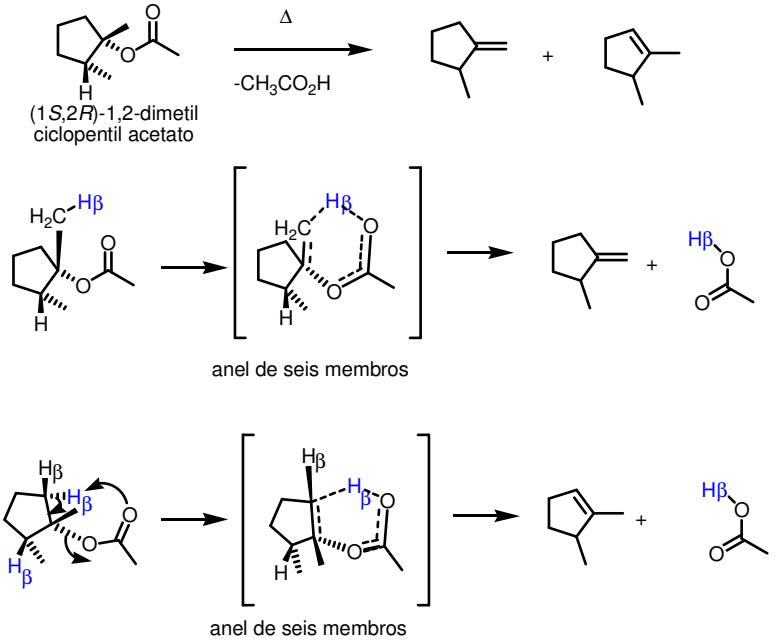


Figura 7.33

No caso da pirólise do estereoisômero (1S, 2S), mostrado na figura 7.34, existem três hidrogênios β geometricamente posicionados para serem abstraídos. Os dois primeiros são exatamente os que comentamos anteriormente (veja figura a seguir e compare com a primeira). Entretanto, para este estereoisômero, há também a possibilidade de abstração do hidrogênio β no carbono 1, pois este se encontra *cis* ao grupo acetato, permitindo a formação de um estado de transição tipo cadeira, como mostrado na figura.

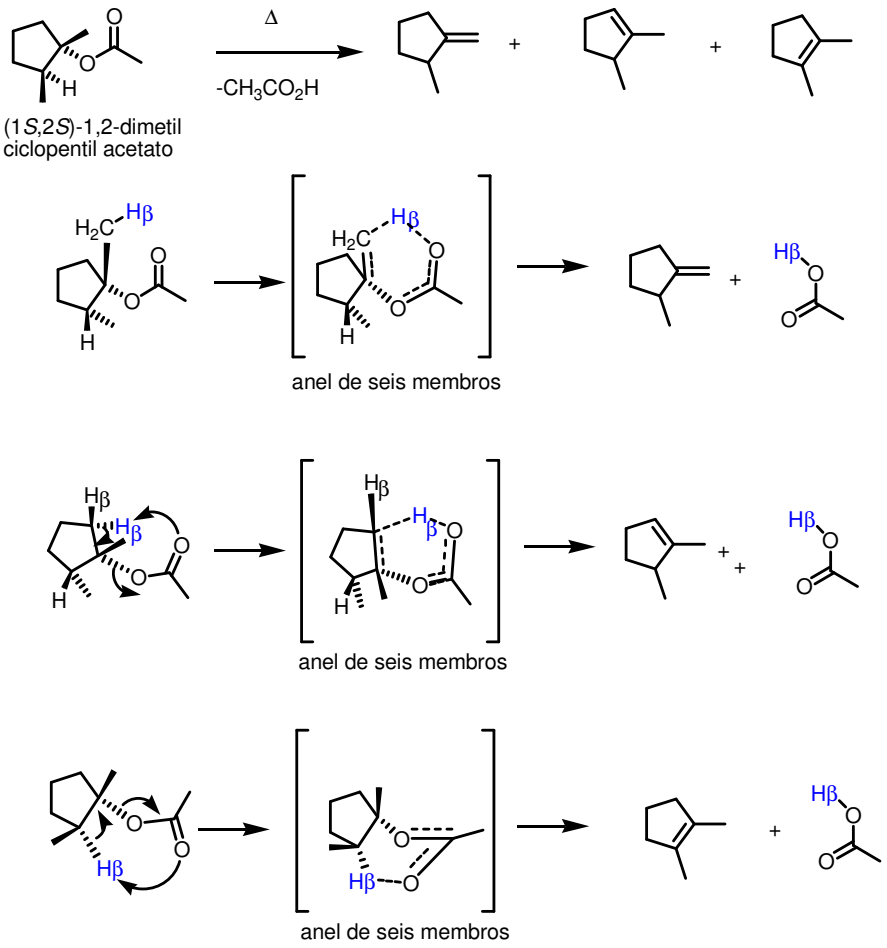


Figura 7.34

As reações de pirólise de acetatos ocorrem em condições de muita energia, sendo de aplicação sintética limitada. As pirólises de **óxido de aminas** entre outros métodos vêm apresentando maior utilidade sintética. Óxidos de aminas são facilmente preparados a partir de aminas, pela reação de água oxigenada em metanol como solvente, como mostrado na figura 7.35.

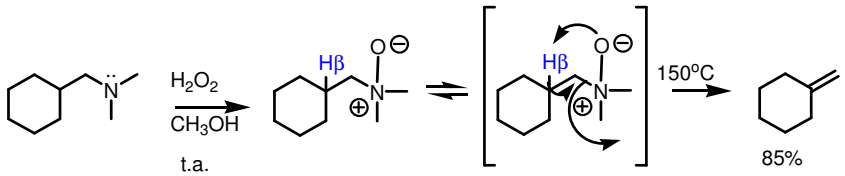


Figura 7.35

Exercício resolvido: porque o biciclo[2.2.2]octa-1,5-dieno não é detectado na eliminação pirolítica mostrada a seguir?

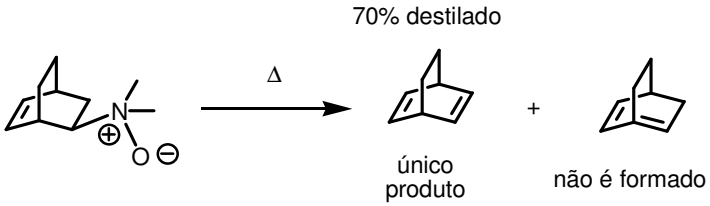


Figura 7.36

Resposta: A geometria ideal de uma ligação dupla é **planar**, possibilitando a interação entre os orbitais p_Y de cada carbono, na formação da ligação π. A abstração do hidrogênio β no carbono de ponte bicíclica (figura 3.37) é altamente dificultada devido a sua total rigidez conformacional do biciclo. Esta rigidez não permite que seja formada uma ligação dupla planar, após a abstração deste hidrogênio β.

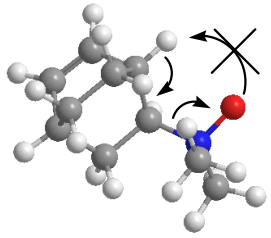


Figura 7.37

As β-eliminações não ocorrem exclusivamente com o hidrogênio e outro átomo (HX). Dealogenação é também uma reação importante.Por exemplo, Dibrometos vicinais são facilmente eliminados em presença de zinco ou de iodeto, como mostramos na figura 7.38. Como em todas as β-eliminações que discutimos, estas reações são também **estereoespecíficas***.

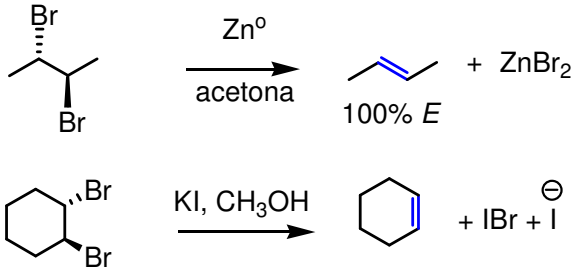


Figura 7.38

Exercício resolvido: Demonstre, usando projeção de Newman, que o estereoisômero mostrado na primeira reação do esquema anterior, é realmente o que fornece o (*E*)-but-2-eno.
Resposta:

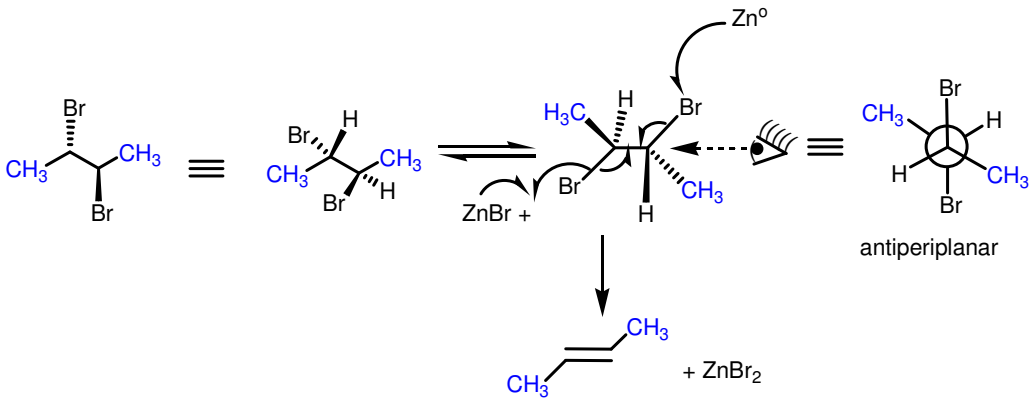


Figura 7.39

2.5-Parâmetros no controle das reações competitivas via SN *versus* E

As reações de **Substituição Nucleofílica** e as **reações de Eliminação** são competitivas. Isto é, a obtenção, durante uma reação de eliminação ou de substituição, um produto único, é uma tarefa difícil, pois infelizmente obtemos na maioria dos casos os produtos oriundos de uma reação co-lateral. ***O objetivo maior de compreendermos os mecanismos destas reações e tentarmos "dirigir uma reação" para a obtenção do produto que desejamos fabricar, tentando otimizar o rendimento, minimizar os co-produtos e acelerar o processo reacional.*** Na verdade, o que estamos aprendendo foi, é e será sempre aplicado na indústria química.

Vamos comentar um exemplo específico. Supondo que temos o objetivo de preparar o **isopropil-metil-éter**. Temos duas alternativas de síntese que podemos escolher: a reação do isopropóxido de sódio com o iodeto de metila ou a reação do metóxido de sódio com o iodeto de isopropila (figura 7.40). Os alcoolatos de sódio são facilmente preparados pela reação do tipo ácido-base entre o correspondente álcool e sódio metálico.

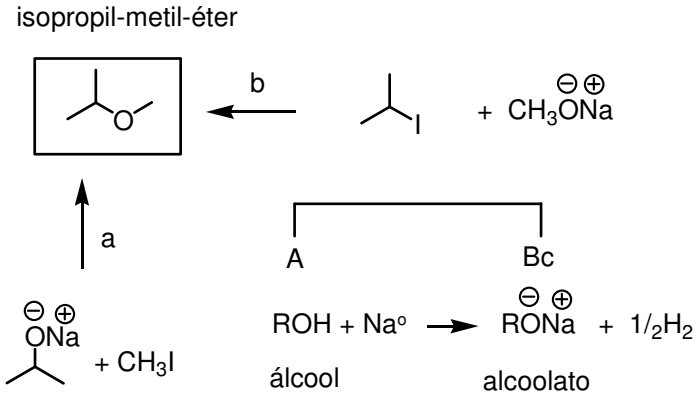


Figura 7.40

Fica evidente que queremos o produto da reação de S_N e não um produto de E. Uma vez que em meio fortemente **básico**, não podemos ter a existência de carbocátions, e os mecanismos competitivos S_N1 e E1 não atuam neste exemplo. Temos então a possibilidade de concorrência entre os mecanismos S_N2 *versus* E2. No caminho **a** o haleto de alquila (CH_3I) não tem

hidrogênio β e conseqüentemente não podemos ter neste caso uma β-eliminação. Nesta reação **a**, a única alternativa mecanística é a S_N2 e o produto desejado deve ser preparado em alto rendimento e sem co-produto. Por outro lado, na reação **b**, existe a possibilidade de formação do produto de β-eliminação, o **propeno**, podendo este ser um co-produto possível (figura 7.41). Assim, a alternativa **a** seria a melhor escolha. Esta análise não considera a disponibilidade e custo dos reagentes.

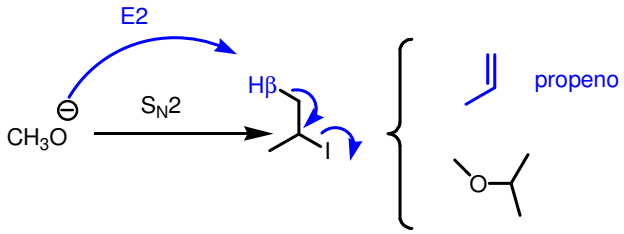


Figura 7.41

Nas figuras subseqüentes (figura 7.42, 7.43 e 7.44) resumimos graficamente algumas ***tendências gerais*** que tentam relacionar o tipo de substrato e outros parâmetros com mecanismos competitivos S_N1, S_N2, E1 e E2.

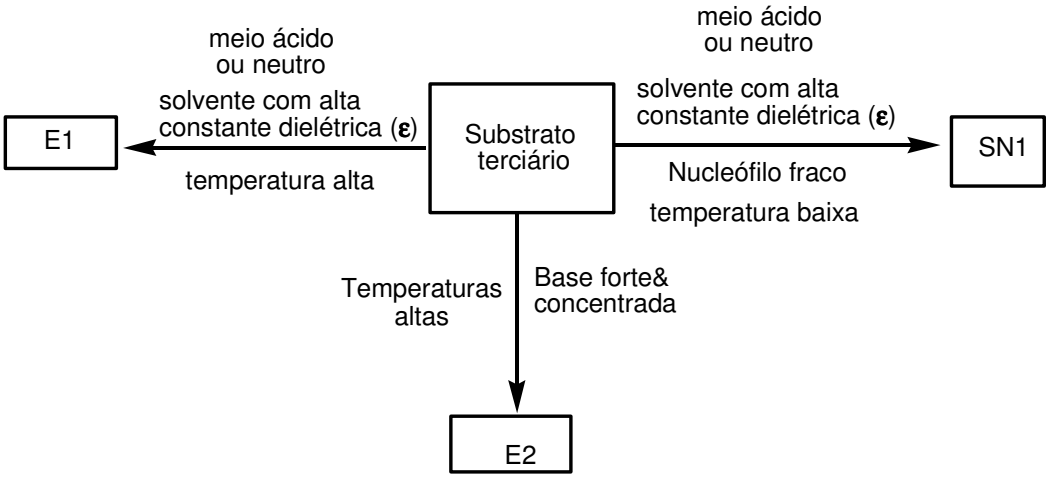


Figura 7.42

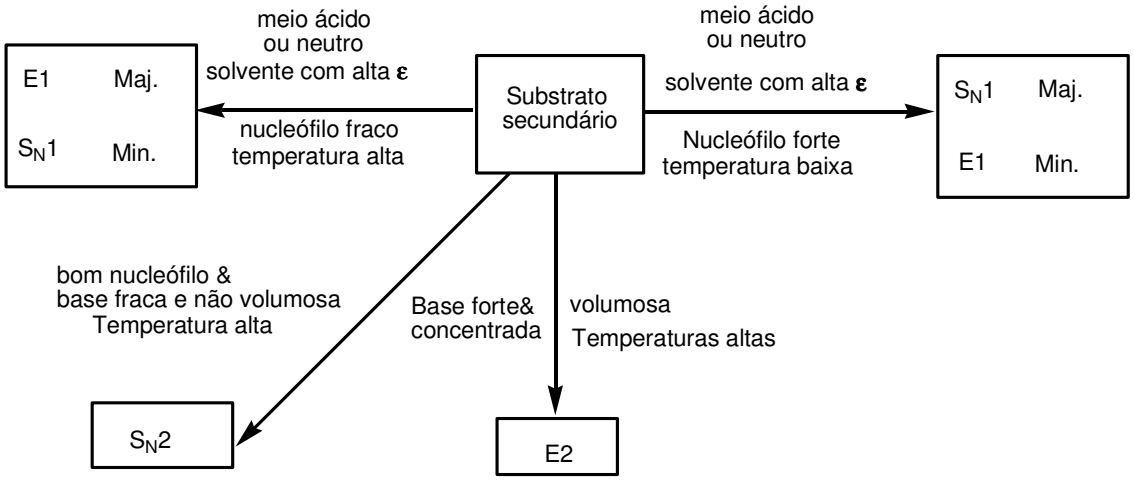


Figura 7.43

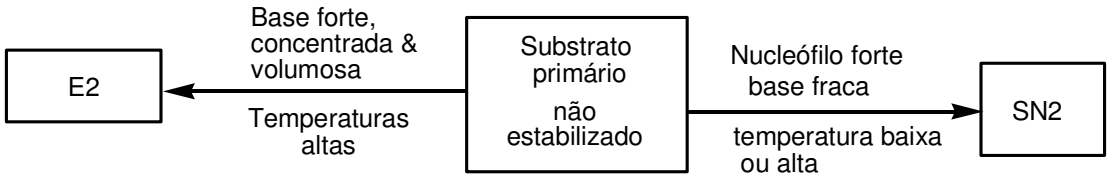


Figura 7.44

Exercícios resolvidos:

(1) Escreva o produto que você acha será o majoritário para cada uma das reações mostradas na figura 7.45. Indique o mecanismo que conduz a este produto. Caso você ache que a reação não forma produto, diga “não reage”.

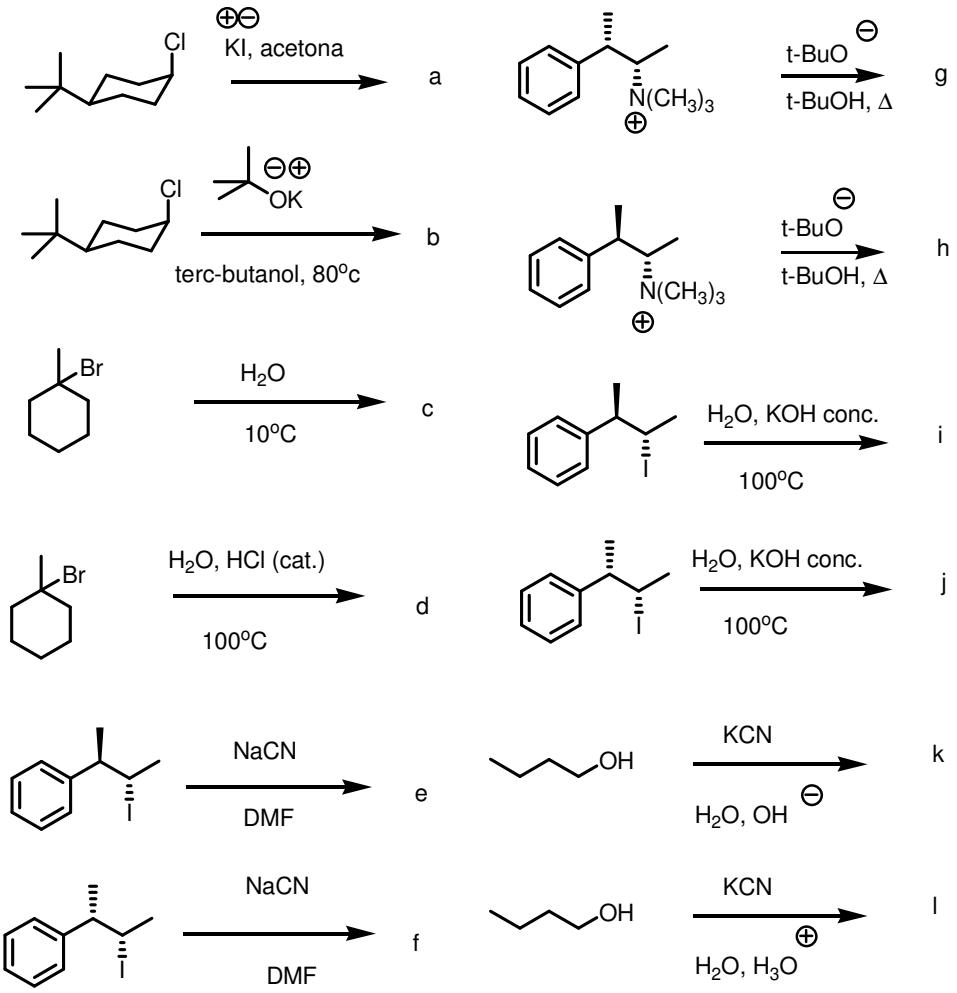


Figura 7.45

(2) Quais as condições experimentais que você escolheria para preparar o but-1-eno a partir do 2-bromobutano? E se fosse necessária a preparação da mistura *E* e *Z* but-2-eno?

(3) Você tem que preparar no laboratório o **iso-propil-terc-butil-éter**. Você tem em mãos os seguintes reagentes: Brometo de isopropila, brometo de terc-butila, terc-butanol, isobutanol e sódio metálico. Qual a síntese, incluindo condições reacionais que você escolheria? Explique sua escolha.

(4) Escolha uma metodologia sintética para preparar cada um dos produtos abaixo. Não é necessário usar somente uma etapa reacional.

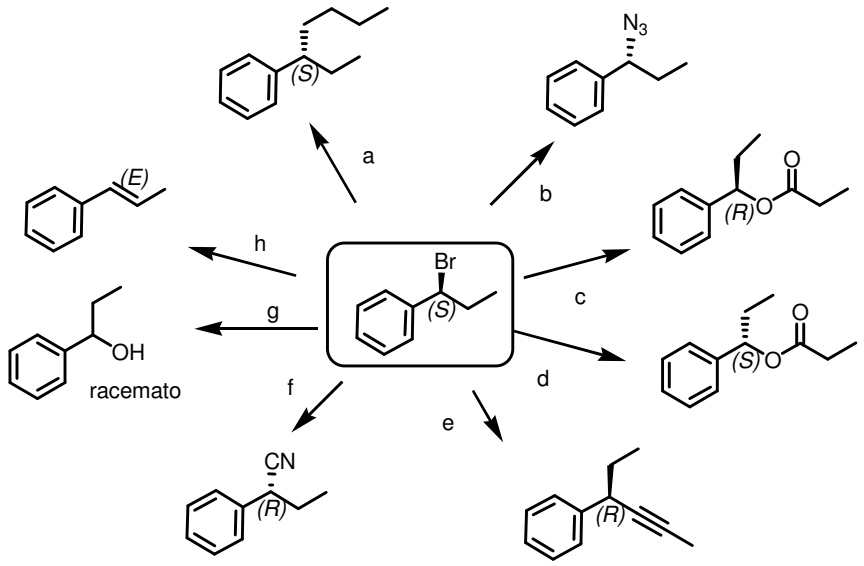


Figura 7.46

Respostas:

(1)

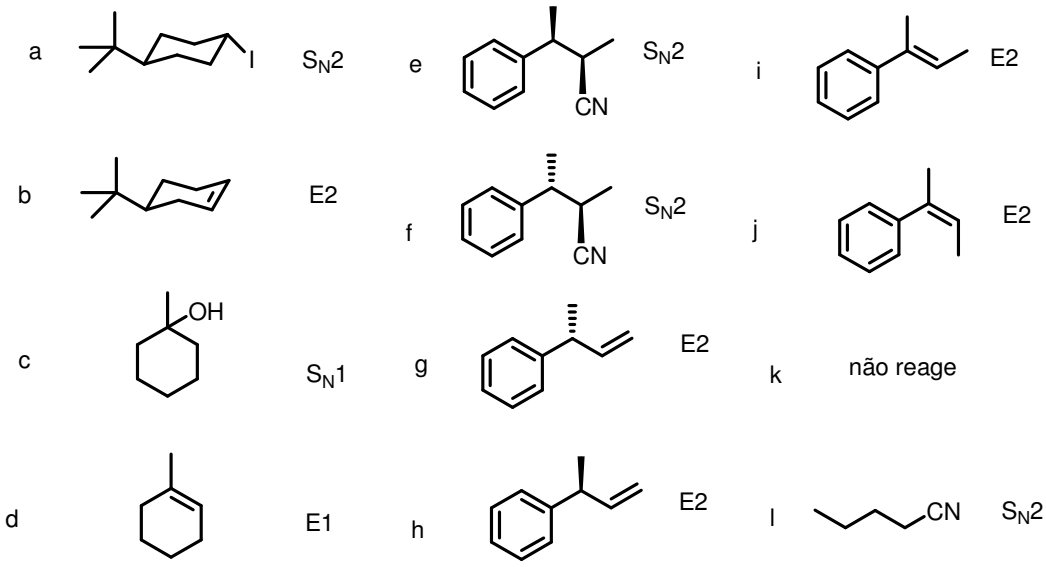


Figura 7.47

Análise para **i** e **j**

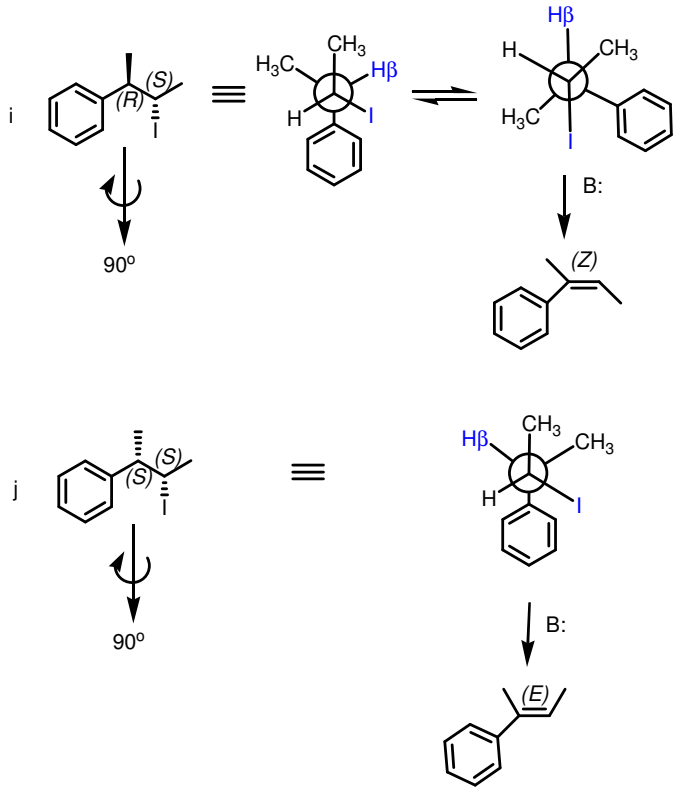


Figura 7.48

(2)

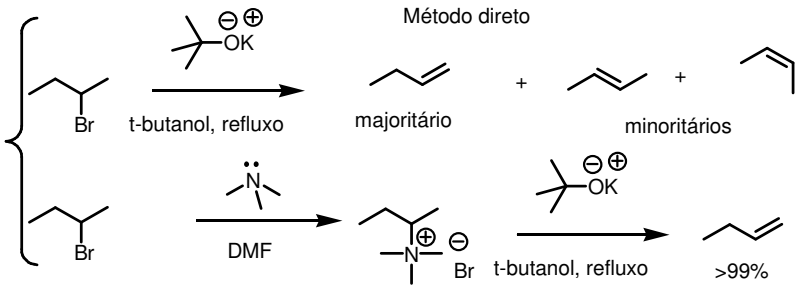


Figura 7.49

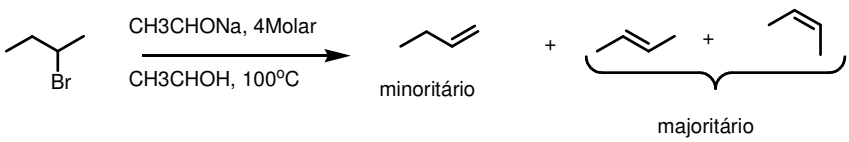
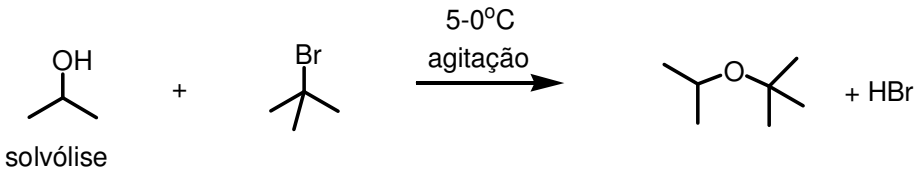


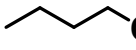
Figura 7.50

(3)



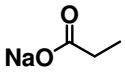
pense em outras alternativas?

Figura 7.51

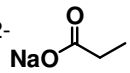
(4) 1-  **CuLi,** THF, -50°C

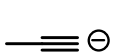
(a) 2- H_2O, NH_4Cl

(b) NaN_3, DMF

(c) 1- 

(d) 1- Na**I**, DMF

2- 

(e)  Na, THF

(f) NaCN, DMF

(g) $H_3O^{\oplus}$, H_2O, t.a.

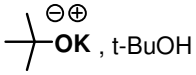
(h)  , t-BuOH

Figura 7.52

Capítulo 8: Reações via o mecanismo de Adição de Eletrófilos (Ad_E2), radicais livres e dienos à alcenos ou alcinos.

Após estudarmos as reações de substituição em carbono saturado e de eliminação, passaremos agora a estudar as reações de adição à alcenos e alcinos (figura 8.1).

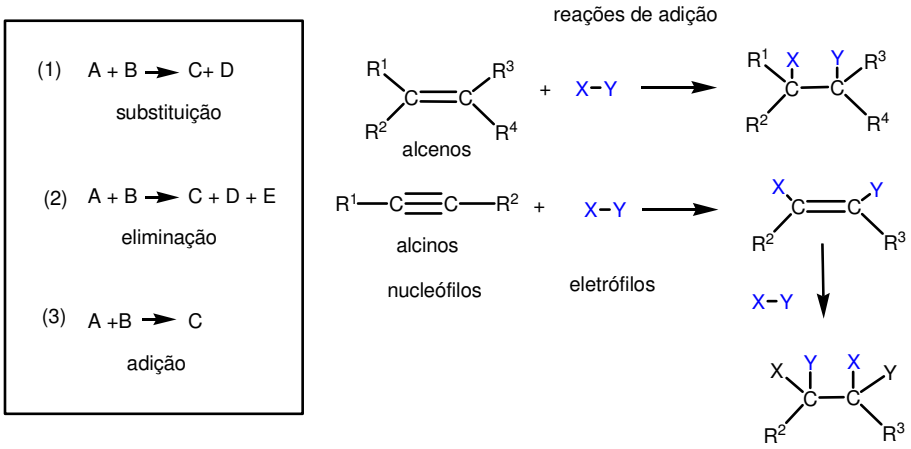


Figura 8.1

As adições de eletrófilos à alcenos ocorrem normalmente em condições de temperatura moderada, conduzindo a **adutos**, onde todos os átomos do eletrófilo são incorporados no produto (figura 8.1). No caso da reação em alcinos, pode-se controlar, em alguns casos, a adição de um equivalente do eletrófilo, fornecendo o aduto insaturado, ou podemos adicionar dois equivalentes de eletrófilo, conduzindo ao aduto saturado, como mostrado na figura 8.1. Algumas das reações mais usuais e seus respectivos produtos estão mostrados na figura 8.2. Neste capítulo discutiremos algumas entre as várias reações sobre os alcenos e os alcinos.

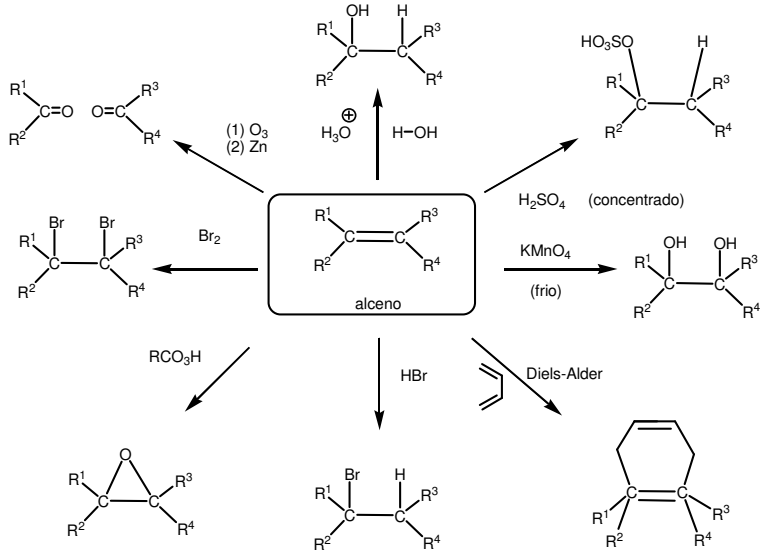


Figura 8.2

8.1- Hidroalogenação e halogenação iônica.

Os mecanismos de adição eletrofílica a C=C podem ser subdivididos em: **iônicos**, passando por um **carbocátion** como intermediário; **radicalares** via reação em cadeia com **radicais livres** como intermediários; ou **sincrônicos**, via adições sem formação de intermediários.

Estudos experimentais comprovam que as reações de **hidrobromação** (reação com HBr) e **bromação** (reação com bromo, Br_2) com alcenos, como o 2-metilpropeno, ocorrem a temperatura ambiente , rapidamente, via mecanismo bimolecular, pois as velocidade reacionais dependem tanto da concentração molar do alceno quanto da concentração molar dos eletrófilos (Figura 8.3). Esta classe de mecanismo chama-se de **adição eletrofílica bimolecular (AdE_2)**, sendo muito comum na química dos alcenos e alcinos, como mostrado na figura 8.3.

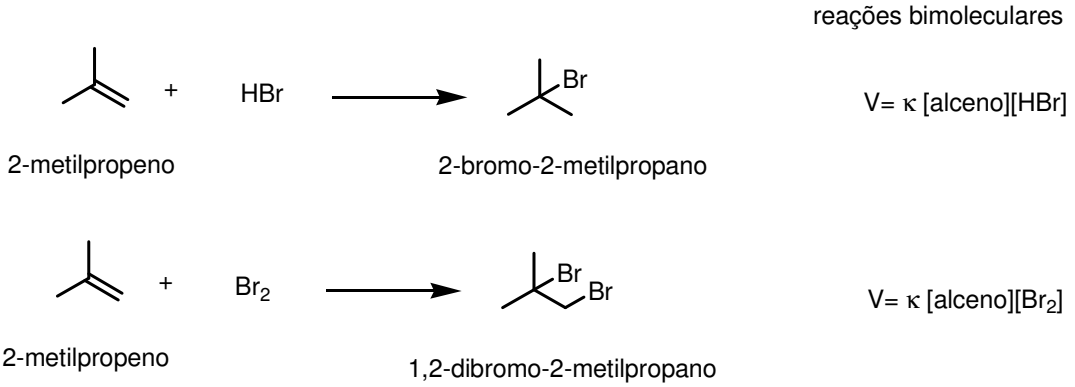


Figura 8.3

Acredita-se que estas reações ocorram mediante mecanismos de duas etapas. Na primeira etapa, há uma aproximação entre os reagentes e formação de um **complexo π**, também chamado de **complexo de transferência de carga** (CTC). Este ocorre entre o **HOMO** do nucleófilo (2-metilpropeno) e o **LUMO** do eletrófilo (exemplificado somente com o HBr na figura 8.4).

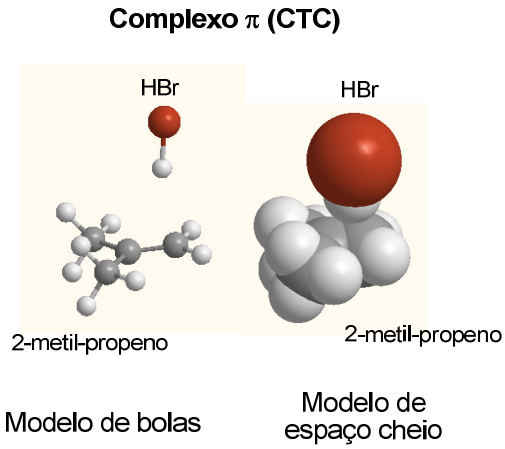


Figura 8.4. Aproximação de HBr ao 2-metil-propeno.

.

Estes complexos evoluem subsequentemente para os correspondentes **estados de transição** das reações e estes aos intermediários **carbocátions**. Note que nestes tipos de mecanismos, temos sempre a formação do ***carbocátion mais estável possível***, nestes casos os carbocátions terciários (figura 8.5 e 8.6).

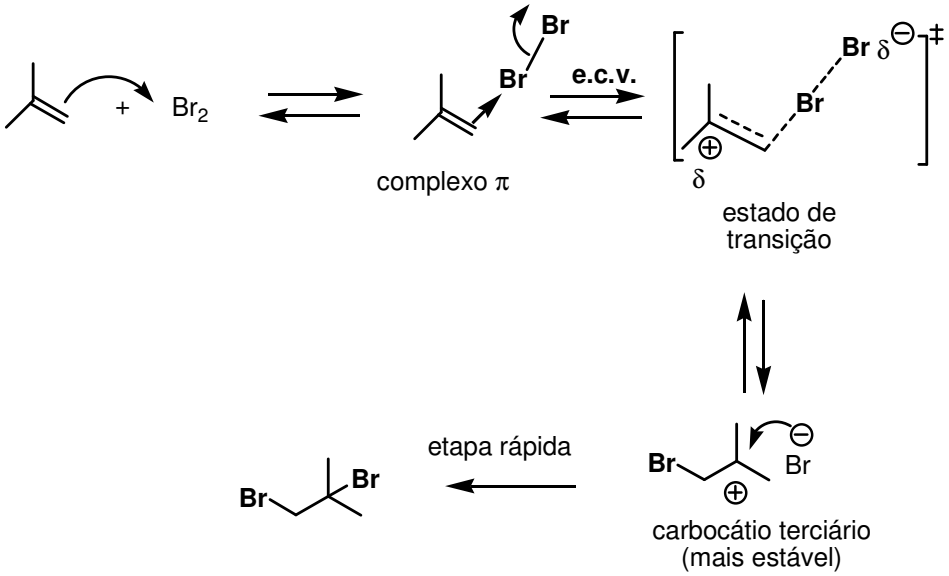


Figura 8.5 Bromação do 2-metil-propeno

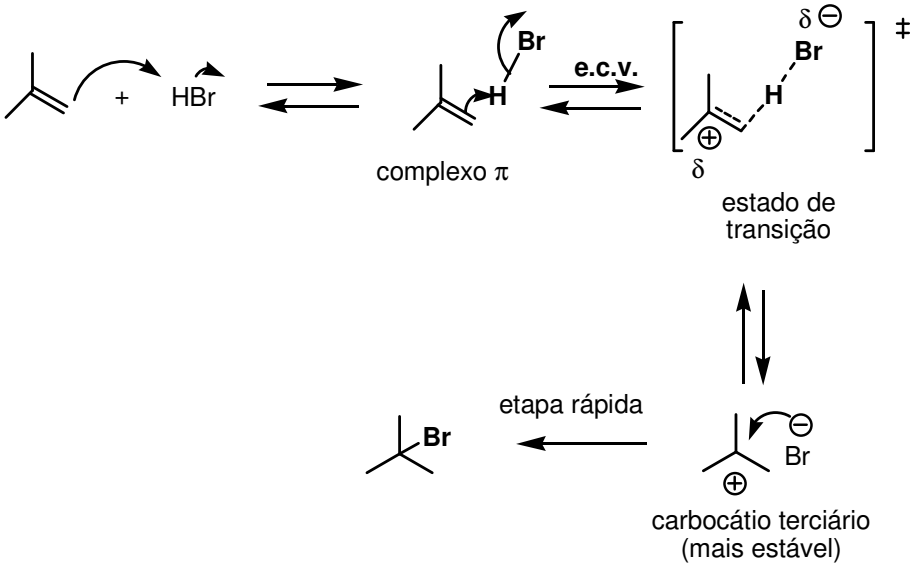
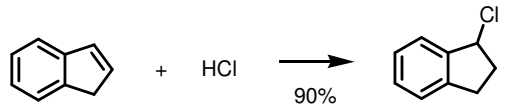


Figura 8.6 Hidrobromação do 2-metil-propeno

No complexo π na figura 8.6, que o ataque nucleofílico ocorre favoravelmente entre a posição metilênica (CH_2) dos 2-metilpropeno e o hidrogênio ácido do HBr, permitindo que a carga positiva seja alocada no carbono terciário (veja no estado de transição). Isto acontece devido a maior estabilidade relativa deste carbocátion pelo efeito indutivo (I^-) das metilas. Este carbocátion terciário sofre subsequentemente o ataque do íon brometo como **nucleófilo**,

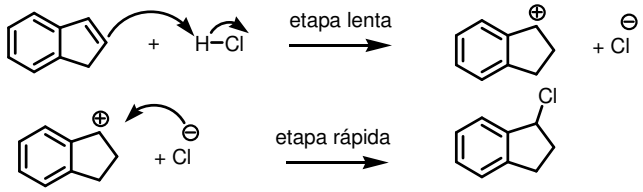
conduzindo ao produto terciário **brometo de terc-butila** (figura 8.6). Baseados neste **mecanismo iônico**, podemos agora compreender a regra enunciada no fim século XIX por **V.V.Marcovnikov**, que dizi**:** *"numa adição de HX à alcenos, forma-se preferencialmente o produto halogenado mais substituído"*. Entretanto, esta regra hoje tem apenas um valor histórico. A versão moderna desta regra é: **em uma reação intermediada por um carbocátion, ocorrerá a formação preferencial do carbocátion mais estável possível**, como mostrado nas figuras 8.5 e 8.6. A adição de HCl à alcenos via mecanismo iônico obedece esta mesma tendência.

Exercício resolvido: escreva um mecanismo de reação para a adição do HCl ao indeno, figura 8.7.

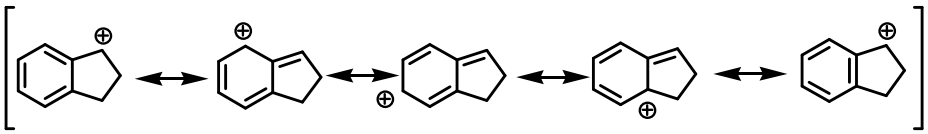


indeno

Resposta:



Comentário: o mecanismo passa via carbocátion benzilico, pois este é estabilizado por ressonância, com mostrado em seguida.



No caso da bromação do eteno, como o mostrado na figura 8.8, onde a formação de um carbocátion primário não é estável e devido a existência do átomo de bromo (Br) que possui ***elétrons não ligados***, o mecanismo tende a formação de um intermediário **Bromônio**, que se torna o intermediário mais estável que o carbocátion, por apresentar todos os átomos com **octeto completo**.

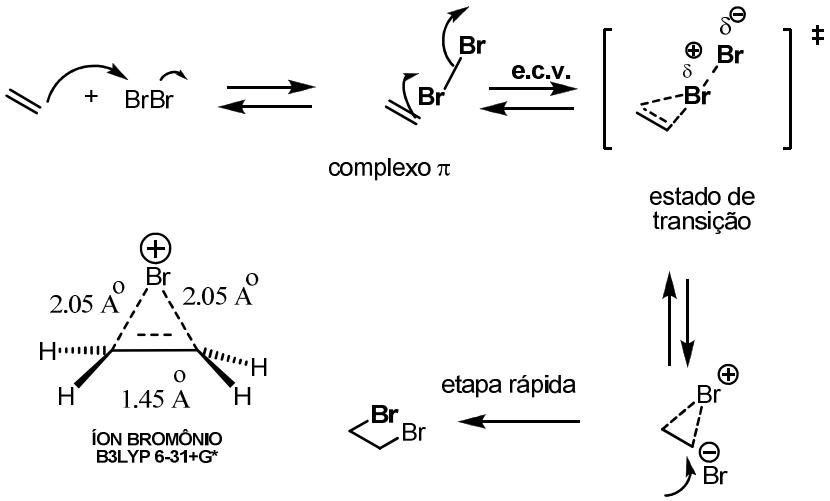


Figura 8.8

Mostramos na figura 8.8 a estrutura do íon bromônio, calculada computacionalmente pela **teoria do funcional da densidade** (**DFT**) no nível de cálculo B3LYP 6-31+G(d). Neste cálculo encontramos que o carbocátion é 35,7 Kcal. mol^{-1} mais energético (menos estável) que o **íon bromônio** na fase gasosa, corroborando a formação preferencial do íon bromônio.
Analisando pela **teoria VB**, a maior estabilidade relativa do íon **bromônio** se dá devido à participação efetiva da **estrutura canônica B**, que é mais estável que as estruturas canônicas **A** e **C** (Figura 8.9), por apresentar o **octeto completo** em todos os átomos diferentes de hidrogênio.

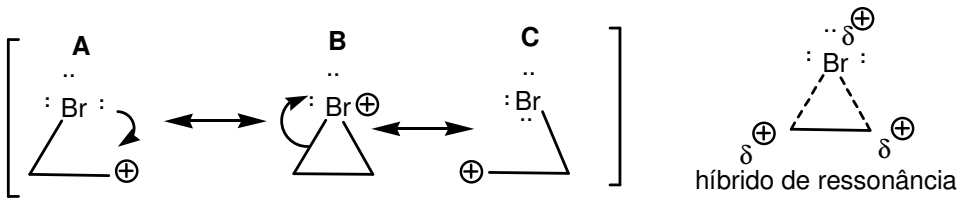


Figura 8.9

Entretanto, quando um carbocátion relativamente estável pode se formar numa bromação, a formação do íon bromônio pode não ser o caminho mecanístico mais facilitado. Devido à estabilidade adicional das metilas ligadas ao carbocátion durante a bromação do 2-metil-propeno, esta forma canônica **B** não contribui significativamente ao respectivo híbrido de ressonância. Note na figura 8.10, que para na bromação do 2-metilpropeno, a estrutura geométrica mais estável do **intermediário** se assemelha mais com o **carbocátion** do que com o bromônio, concentrando a carga positiva no carbono terciário.

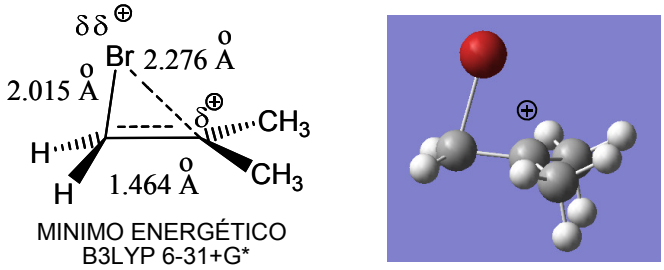


Figura 8.10

A existência de formação de bromônios já foi comprovada em estudos de raios x, e também pela existência de alta **estéreoespecificidade** na reação de bromação, que será abordado em seguida.

Exercício resolvido: proponha um mecanismo de reação razoável para explicar a regiosseletividade obtida na reação mostrada na figura 8.11.

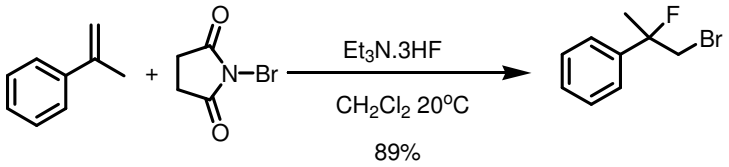
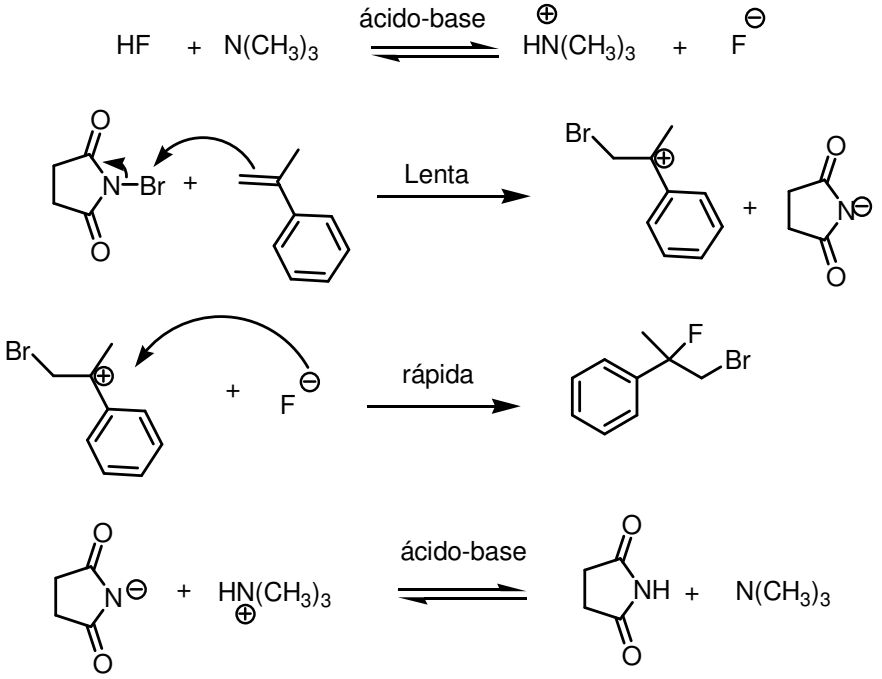


Figura 8.11

Resposta (proposta):



A bromação dos diastereoisômeros *E*-but-2-eno e o *Z*-but-2-eno acontecem estereoespecificamente. ***O termo estereoespecífico foi criado justamente para casos aonde um dos estereoisômeros conduza a somente um produto e o outro estereoisômero conduza ao outro produto***, exatamente o que acontece no exemplo mostrado na figura 8.12.

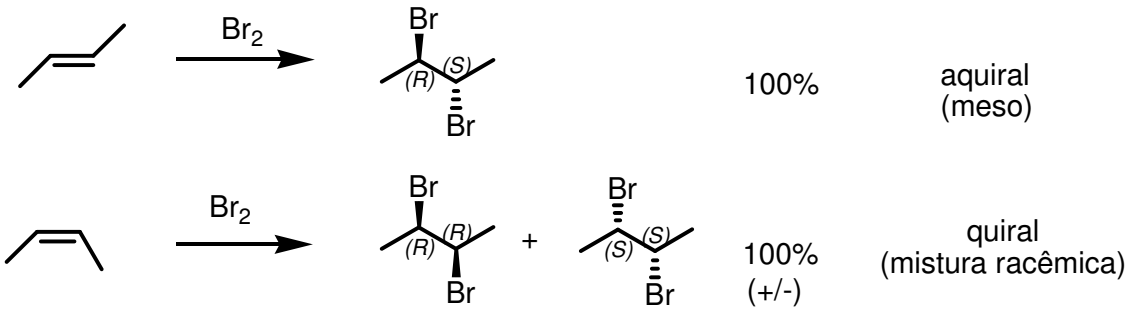
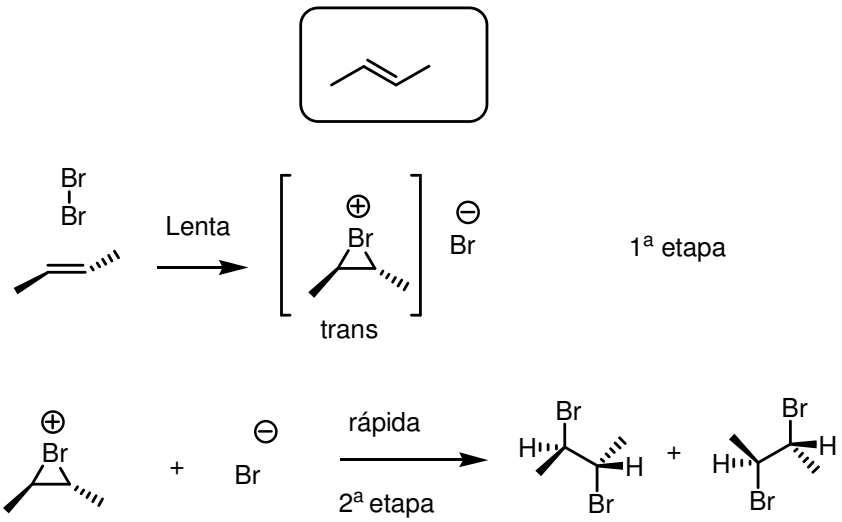


Figura 8.12

A explicação para a **estereoespecificidade** nesta reação está na formação do **íon bromônio** como intermediário, durante o mecanismo de reação. Podemos notar na figura 8.12, que a formação do íon bromônio a partir de *E*-but-2-eno conduz a 100% de produto meso (aquiral), de geometria relativa *anti*. O fato de ser **específica** relaciona-se que a formação do íon bromônio, a partir do *E* alceno, foi total, como mostrado na figura 8.13, seguir. A aproximação **suprafacial** (pela mesma face) do bromo ao alceno conduz a um bromônio *trans* (uma metila para cada lado do plano) e o íon brometo na primeira etapa do mecanismo (figura 8.13). A próxima etapa é a abertura do bromônio, que ocorre mediante reação S_N2 entre o íon brometo (nucleófilo) e o bromônio (eletrófilo). O ataque pelo brometo ao bromônio pode ocorrer em qualquer um dos carbonos ligados ao bromo e em ambos os ataques. Obtemos o mesmo produto meso (aquiral), mostrado na figura 8.13.Observe quea mudança conformacional de um dos produtos conduz a formação do outro, sendo desta forma iguais.



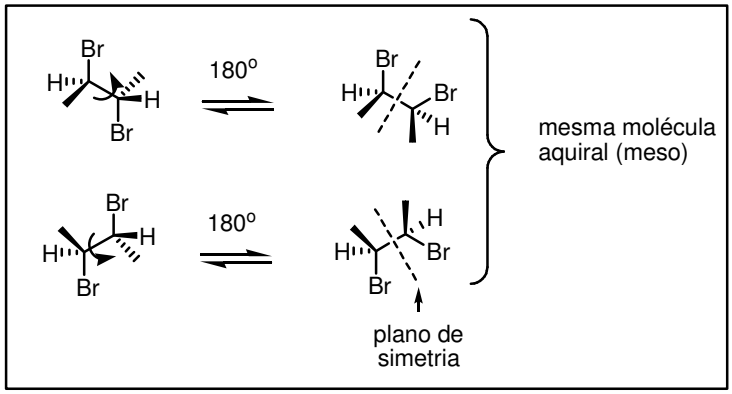
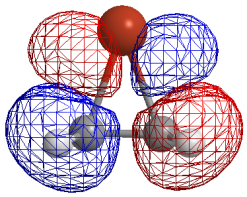


Figura 8.13

Atenção: isto não é óbvio!
Exercite este ponto com auxílio de modelos, até realmente verificar que entendeu este assunto.

Como apresentamos no capítulo 6, o ataque do nucleófilo ocorre pelo lado contrário ao grupo abandonador (o Br+, neste caso). Observe o LUMO do íon bromônio (calculado computacionalmente pela metodologia semi-empírica AM1) e perceba na figura 8.14, que a maior região do espaço para alocar elétrons fica concentrada nos carbonos, como esperaríamos.



LUMO (Bromônio

Figura 8.14

Quando o ataque nucleofílico ocorre ao bromônio *trans*, como mostrado na figura 8.15, o produto formado é um produto **meso** (possui um plano de simetria, após modificação conformacional), sendo, por conseguinte aquiral.

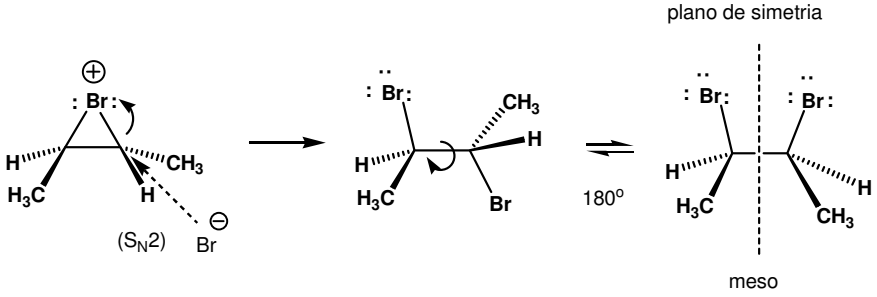


Figura 8.15

Como o ataque nucleofílico pode ocorrer em qualquer um dos dois carbonos, a adição do nucleófilo ao outro carbono conduz ao mesmo produto **meso**, idêntico ao primeiro. Veja em detalhes na figura 8.16.

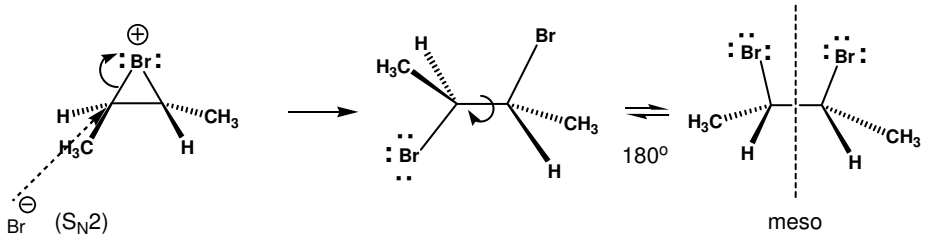


Figura 8.16

Usando o mesmo raciocínio do isômero anterior, a reação do bromo com o *Z*-but-2-eno conduz a uma mistura de enantiômeros como mostrado da figura 8.17.

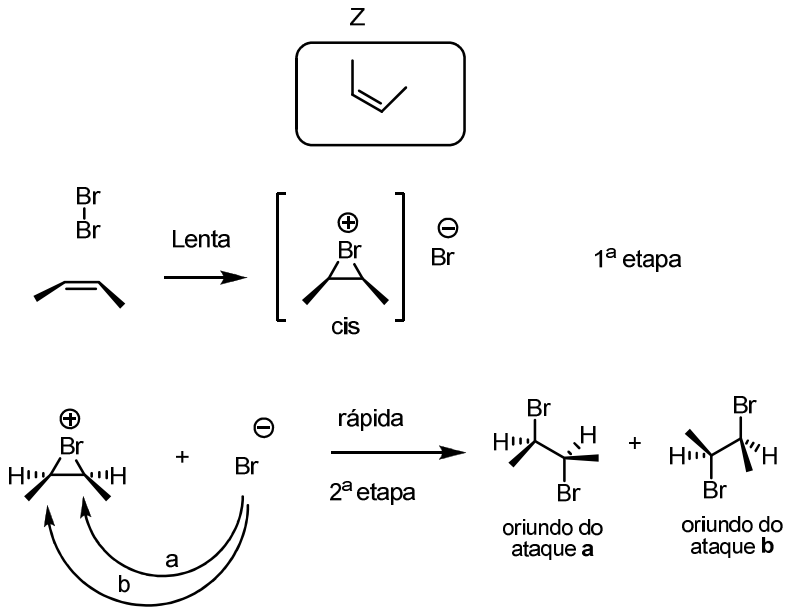


Figura 8.17

A explicação da especificidade está baseada nas mesmas explicações discorridas anteriormente e os passos estão detalhados na figura 8.18. A proposta de formação do íon bromônio para a explicação destes fatos é fundamental, uma vez que se um carbocátion se formasse, teríamos pelo menos um pouco dos produtos misturados, devido a possibilidade do ataque do íon brometo ocorrer em ambas as faces do carbocátion planar (figura 8.19).

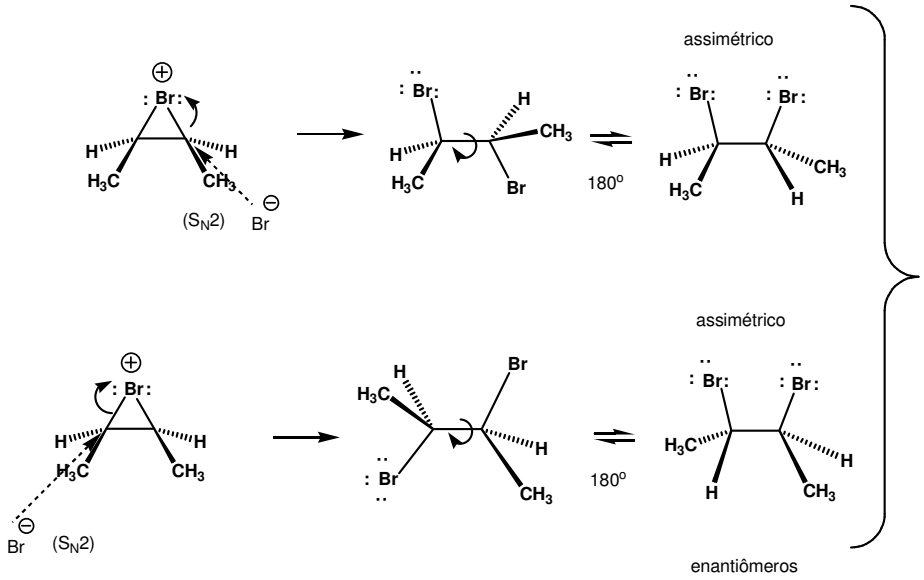


Figura 8.18

Considerando a possibilidade de equilíbrio conformacional antes da formação do bromônio, ou a formação não quantitativa do bromônio, esperaríamos uma mistura e perda da **estereoespecificidade**, como mostrado na figura 8.19.

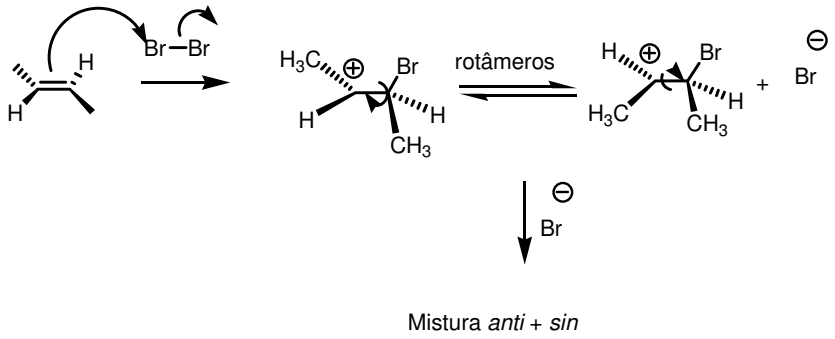


Figura 8.19

Em alguns casos, onde houver a possibilidade de formação de um carbocátion mais estável, observamos à perda da especificidade. Isto ocorre provavelmente devido a formação favorável deste carbocátion ou uma mistura entre o carbocátion e o bromônio. ***Em resumo, os Íons Iodônio, bromônio e clorônio são comuns, quando carbocátions estáveis não são possíveis de serem formados, e conduzem a especificidade***. Outros exemplos estão mostrados na figura 8.20.

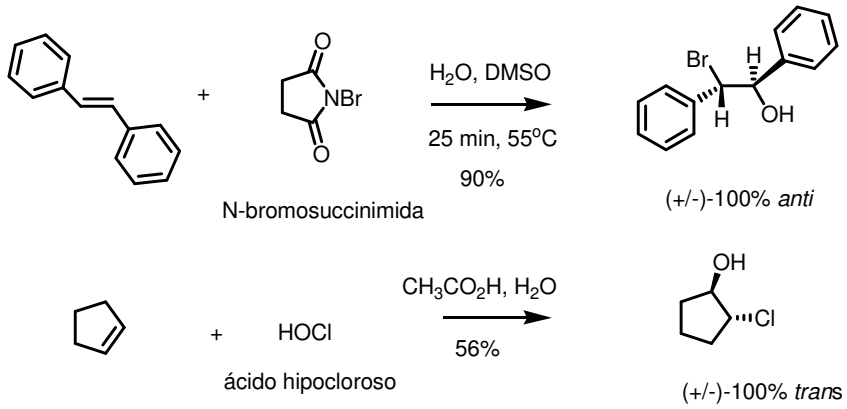


Figura 8.20

Exercício resolvido: explique detalhadamente o porquê da reação de formação dos 2-bromo-1,2-difeniletanol fornecer especificamente o estereoisômero (+/-)-*trans*, como mostrado no primeiro exemplo da figura 8.20.

Resposta: como mostrado na figura 8.21, o ataque nucleofílico da dupla sobre o bromo eletrofílico, conduz a formação do bromônio e do ânion succinimideto, na primeira etapa do mecanismo. Este Bromônio é subsequentemente atacado pela água como nucleófilo, formando o intermediário oxônio, na segunda etapa. Na terceira etapa, a base mais forte presente no meio, reage com o oxônio, formando ***um dos enantiômeros*** do produto *anti* e a succinimida.

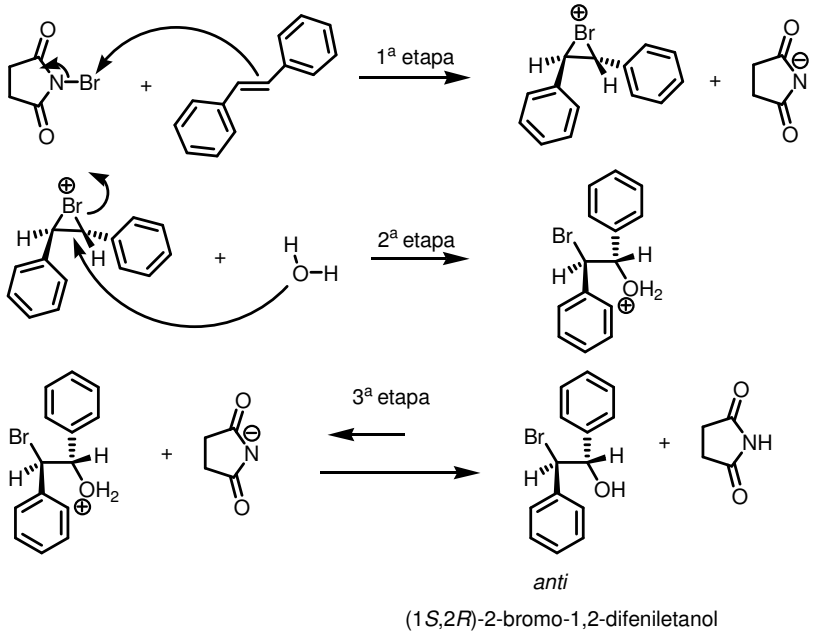


Figura 8.21

Na segunda etapa da figura 8.21, o ataque da água ocorre no carbono da direita. Entretanto, quando o ataque da água ocorre no carbono da esquerda (que ocorre na mesma proporção),

forma-se o outro enantiômero *anti* (figura 8.22), explicando a formação de um **racemato** de ***configuração relativa anti***.

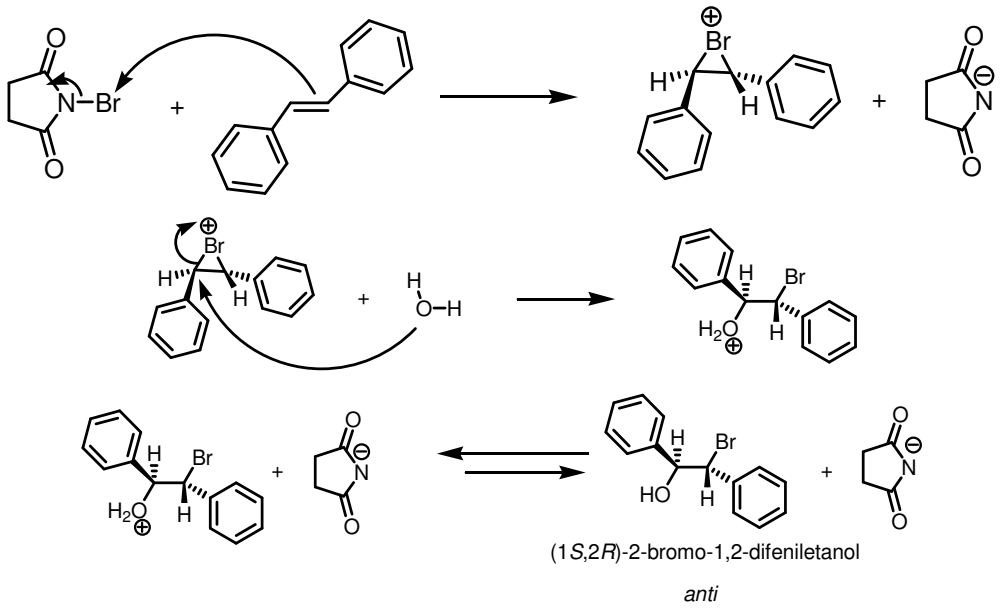
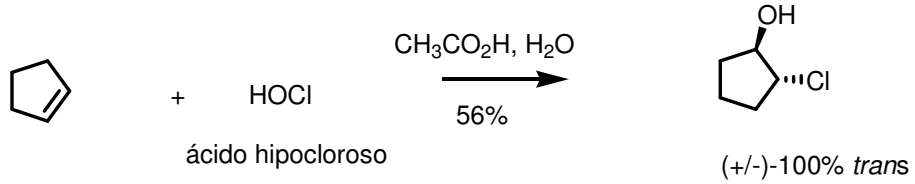


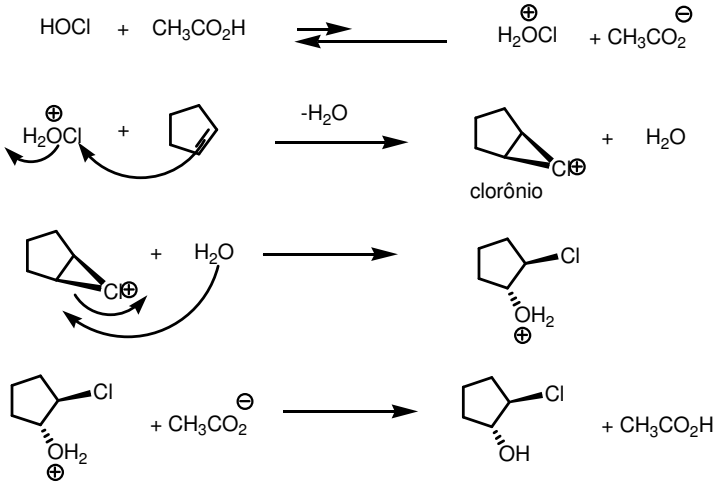
Figura 8.22

Exercício resolvido: Proponha um mecanismo de reação que explique a formação estereoespecífica do *trans*-2-clorociclopentanol, a partir do ciclopenteno e o ácido hipocloroso.

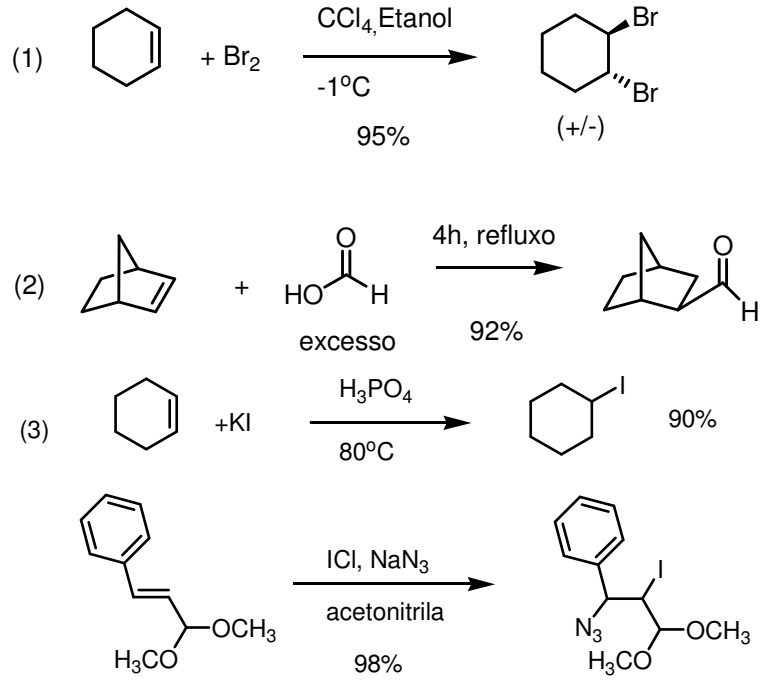


Resposta

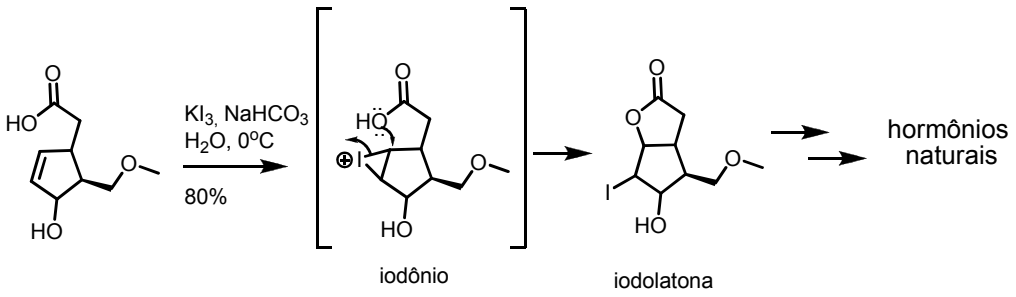
Uma proposta razoável para o seguinte mecanismo está mostrada na figura a seguir. A formação de 100% de produto *trans* só pode ser explicada pela formação do íon clorônio.



Exercício proposto: escreva uma proposta de mecanismo de reação para as seguintes transformações .



Ions iodônio são também bem comuns na química orgânica. No exemplo da figura 8.23 destacamos a reação de iodolactonização, que ocorre pela iodação específica dado alceno, conduzindo ao iodônio. Este iodônio é subsequentemente reagido com o grupo hidroxila da carboxila, conduzindo a iodolactona, precursora sintética de vários hormônios naturais.



Mecanismo radicalar de hidroalogenação.

Diferentemente da adição de HBr puro à alcenos, que segue a regra proposta por V.V. Marcovnikov, a adição de ácido bromídrico à alcenos, em presença de quantidades catalíticas de peróxidos (peróxido de terc-butila é o reagente usual para fonte de peróxidos, hoje em dia) conduz seletivamente a formação do haleto menos substituído, como mostrado na figura 8.23.

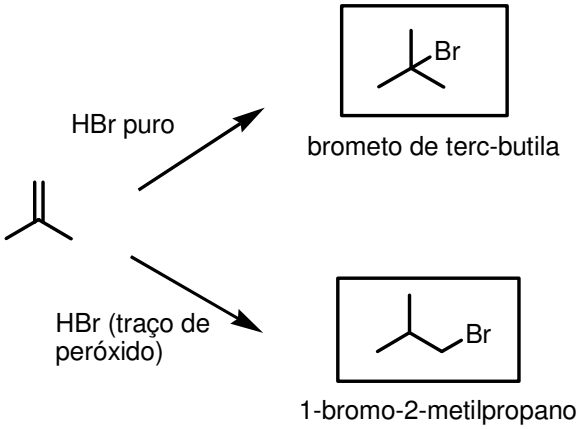


Figura 8.23

Este fato pode ser entendido baseado em um mecanismo radicalar. Esta reação é Iniciada pela clivagem homolítica da ligação fraca O-O (34Kcal.Mol^{-1}), pela incidência e energia luminosa (E = hv) ou térmica, conduzindo a formação do radical alcoxila (figura 8.24). Este radical, reage imediatamente com HBr, conduzindo a formação do radical bromo e do terc-butanol. Este radical bromo, reage subseqüentemente e seletivamente na posição 1 do alceno, permitindo que o radical alquílico formado seja o terciário, sendo este mais estável que o primário. Finalmente, este radical terciário reage com HBr ou com terc-butanol, gerando o produto (1-bromo-2-metil-propano) e a recuperação dos radicais bromo e alcoxila, que continuará a reação em cadeia (figura 8.24).

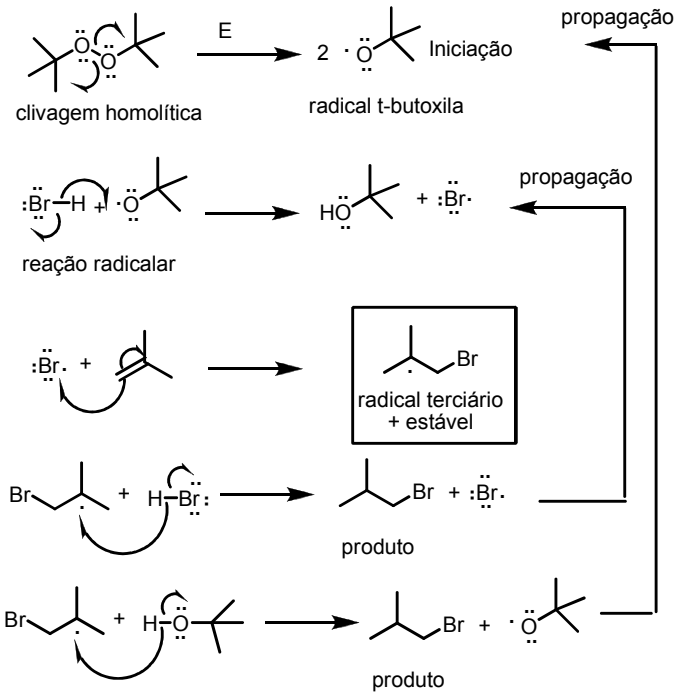
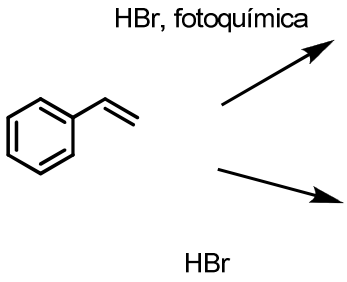


Figura 8.24 Mecanismo radicalar da hidroalogenação do 2-metil-propeno.

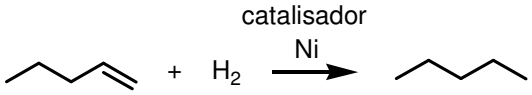
Podemos notar mais uma vez, que a escolha criteriosa das condições reacionais pode influenciar profundamente os resultados obtidos. Os conhecimentos dos mecanismos reacionais nos indicam assim, como podemos proceder para a obtenção do produto desejado.

Exercício proposto Indique os produtos esperados em cada reação e explique a regiosseletividade que você espera obter.



8.2.- Hidrogenação catalítica de alcenos e alcinos.

Uma das reações mais utilizadas em síntese orgânica e principalmente em processos industriais é a adição de hidrogênio a alcenos e alcinos, sendo esta catalisada por metais como o paládio, platina, níquel, ródio, rutênio entre outros.



A reação de hidrogenação catalítica é um processo exotérmico e o calor liberado da reação, medido em um calorímetro, foi utilizado para a determinação da **estabilidade relativa dos alcenos**. Observamos na figura 8.25 que a hidrogenação catalítica de But-1-eno para o Butano tem uma variação de entalpia de -30,3 kcal/mol, o que indica que este alceno é o mais energético da série estudada. No extremo oposto, a hidrogenação catalítica do (*E*)-But-2-eno para o butano, tem uma variação de entalpia de -27,6 kcal/mol. Comparativamente, podemos dezer que o But-1-eno é 2,7 kcal/mol mais energético que o (*E*)-But-2-eno, sendo este último o mais estável.

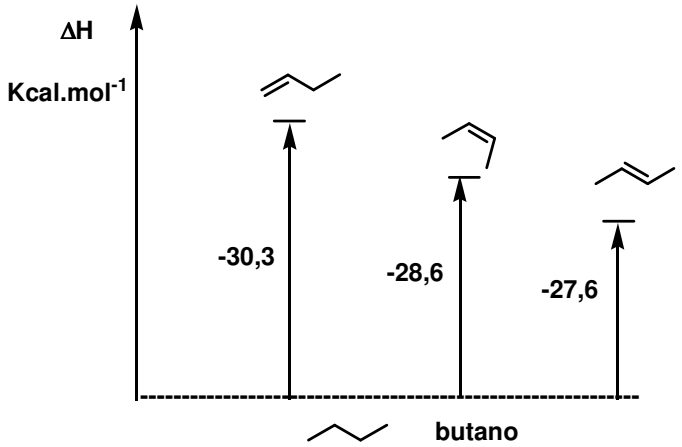


Figura 8.25

Na figura 8.26, mostramos a ordem geral de estabilidade dos alcenos, que em geral segue a tendência dos alcenos mais substituídos serem mais estáveis que os menos substituídos. Os valores das energias relativas mostradas foram obtidos a partir de cálculos computacionais. Observe que estes resultados teóricos seguem a mesma tendência obtida a partir dos dados experimentais.

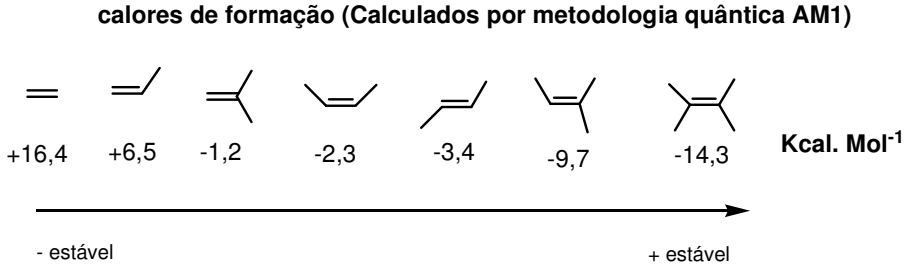


Figura 8.26

A maior **dispersão molecular dos elétrons π**, para os alcenos mais substituídos vem sendo o motivo usado para explicar a ordem da estabilidade termodinâmica dos alcenos. Cabe destacar o caso da maior estabilidade relativa dos alcenos *E* em relação ao *Z*. Neste caso, a repulsão entre os grupos alquila do alcenos *Z*, chamada de **tensão alílica**, explica a maior energia termodinâmica deste estereoisômero. No caso do alceno *E*, não se observa este tipo de interação repulsiva (figura 8.27).

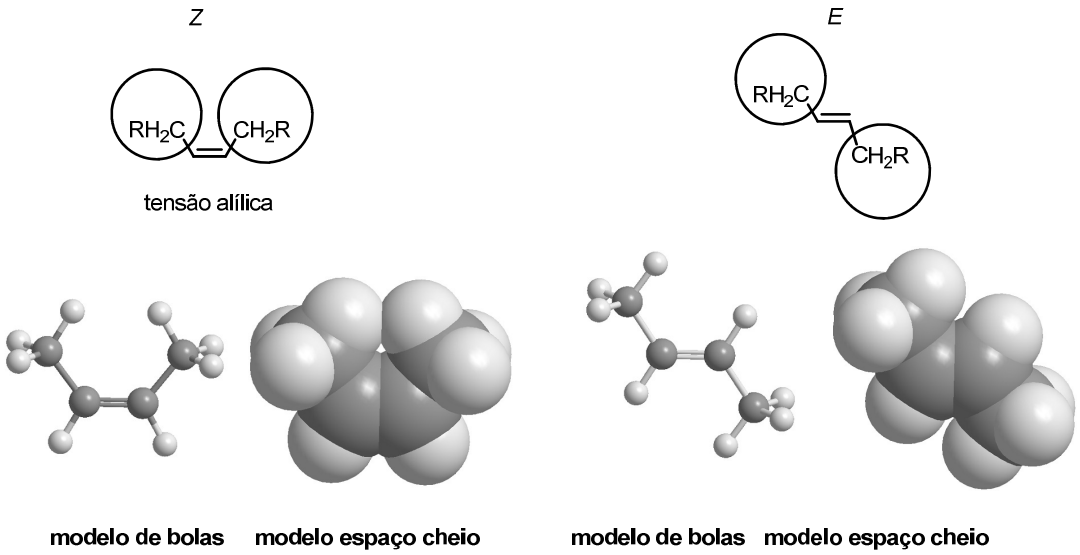


Figura 8.26

Devido a maior estabilidade termodinâmica dos alcenos mais substituídos, a isomerização de um alceno menos substituído para um mais substituído pode ser efetuada no laboratório. Por exemplo, o **β-pineno** (um monoterpeno natural) pode ser transformado no **α-pineno** mediante uma reação ácido-base, como mostrado na figura 8.27.

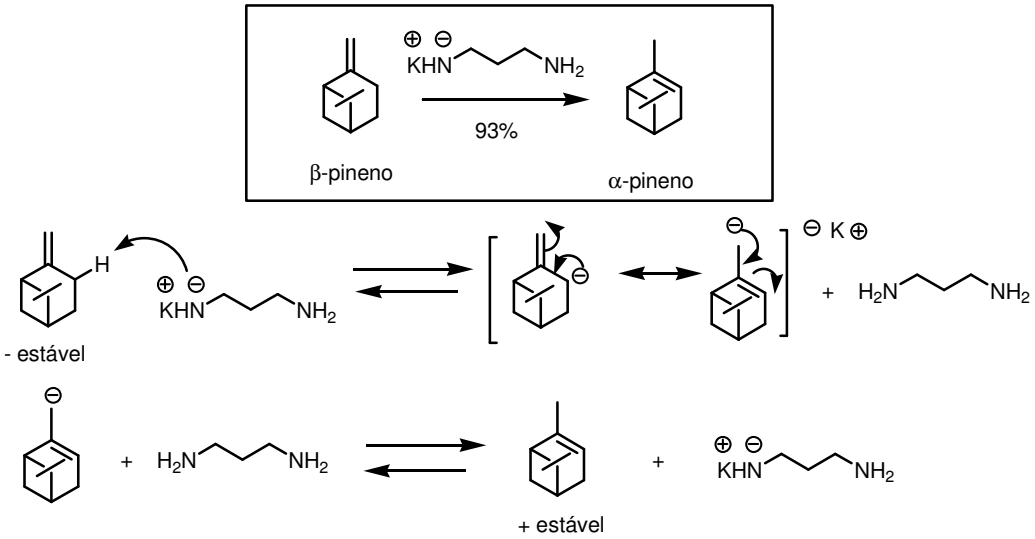


Figura 8.27

A função do catalisador metálicoé fundamental para a compreensão do mecanismo da reação de hidrogenação. Vários mecanismos vêm sendo propostos e a discussão destes mecanismos foge aos objetivos deste livro. Aproximativamente temos a absorção da molécula do hidrogênio seguida dos elétrons π do alceno na superfície metálica do catalisador. Sincronicamente, há o rompimento da ligação σ entre os dois átomos de hidrogênio, ligação dos mesmos com a

superfície metálica do catalisador e formação de duas novas ligações σ entre os átomos de hidrogênio e os carbonos. A transferência dos átomos de hidrogênio para o alceno é a etapa determinante velocidade da reação. A dessorção da molécula do alcano formado é a etapa final do processo (figura 8.28).

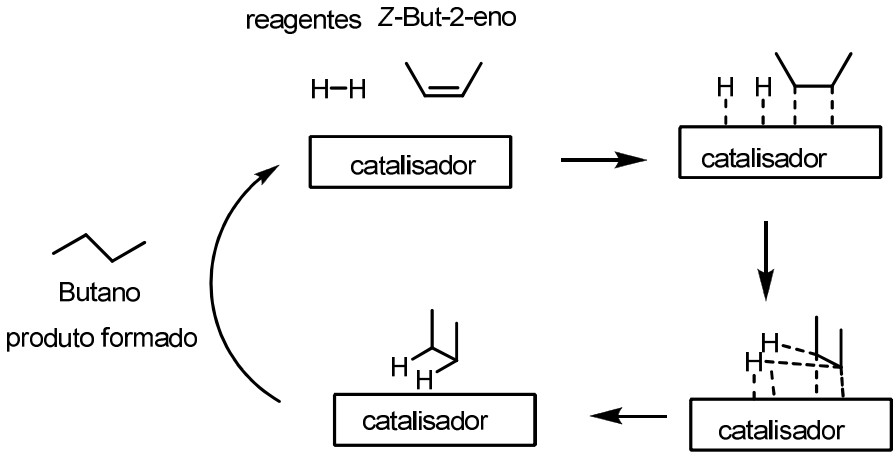


Figura 8.28 Ciclo catalítico esquemático da hidrogenação de alcenos.

A preparação industrial de margarina (gorduras vegetais saturadas) é efetuada pela hidrogenação catalítica parcial de variados tipos de óleos poliinsaturados conduzindo a gordura hidrogenada (margarina). A hidrogenação parcial (reação do óleo com hidrogênio) torna o óleo mais consistente, que passa de líquido a pastoso ou sólido. Esse processo gera ácidos graxos *trans*, devido a possibilidade de reversibilidade da reação de hidrogenação e acúmulo dos alcenos mais estáveis *trans* em relação aos *cis*. O processo de hidrogenação é a forma mais barata de produzir cremes vegetais (pastosos) a partir dos óleos (líquidos), por isso é o mais utilizado pela indústria. Na figura 8.29, mostramos um esquema do processo industrial de preparação de gorduras vegetais hidrogenadas (margarinas).

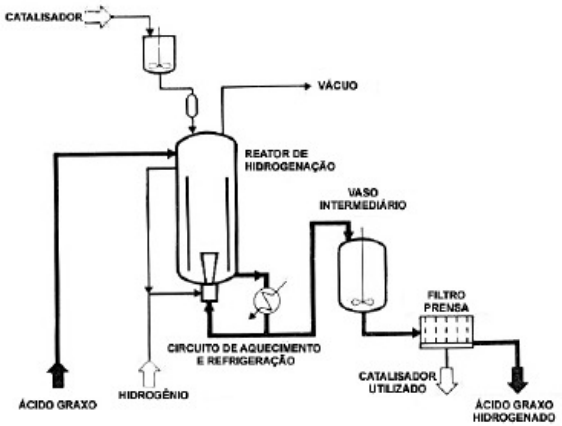


Figura 8.29

A escolha do catalisador pode ser decisiva para o tipo de produto obtido. **Em geral, alcenos menos impedidos estericamente são hidrogenados mais rapidamente que os alcenos**

mais impedidos estericamente, principalmente pela maior facilidade de absorção do alceno menos impedido na superfície do catalisador, como mostrado no primeiro exemplo da Figura 8.30. No segundo exemplo da Figura 8.30 observamos a hidrogenação de um alceno, em presença do catalisador homogêneo de Wilkinson (solúvel em benzeno), derivado de ródio. Neste caso, a dupla ligação do grupo funcional **enona** permanece inalteradadevido a maior estabilidade deste grupo funcional, facilmente analizado pelas diferentes formas canônicas deste grupo.

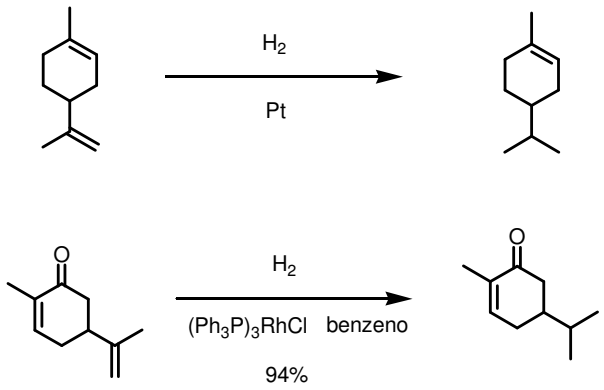


Figura 8.30

Outra propriedade muito importante da reação de hidrogenação catalítica é a sua **estreoespecificidade**. Uma vez que os dois átomos de hidrogênio normalmente reagem na mesma face do alceno ou alcino, o produtosde configuração relativa cis (primeiro exemplo da figura 8.31) são obtidos na hidrogenação de ciclialcenos. Pela mesma explicação, alcenos *Z* são obtidos em maior proporção pela hidrogenação de alcinos, como mostrado no segundo e terceiro exemplos seguir (Figura 8.31)

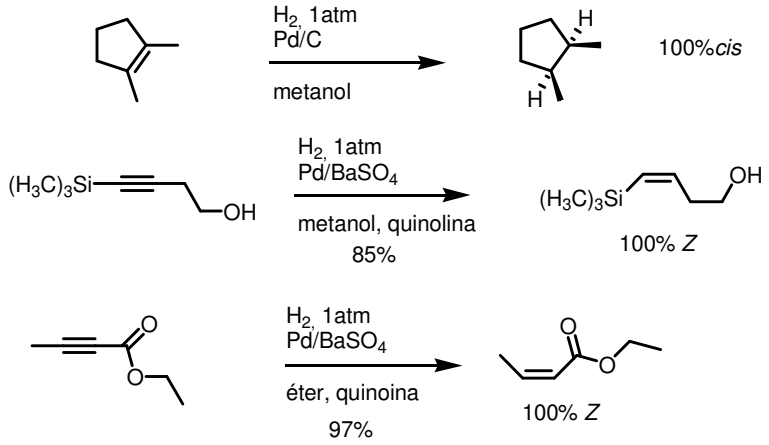
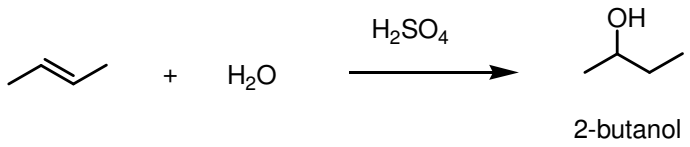


Figura 8.31

8.3- Hidratação de alquenos
8.3.1- Hidratação em meio ácido

A preparação de álcoois a partir de alcenos é outra reação importante em química orgânica. Uma das formas mais simples de hidratarmos (adicionarmos água) a uma ligação dupla de um alceno é a utilização de meio aquoso catalisado por ácido.



O mecanismo simplificado para esta reação pode passar pela formação do **carbocátion** na **etapa lenta**, seguido de adição de água ao carbocátion na etapa rápida, com mostrado na figura 8.32. Cabe destacar que a formação do **hidrônio** é a etapa preliminar ao mecanismo e ocorre imediatamente ao contato do acido sulfúrico com a água, mediante uma reação ácido-base.

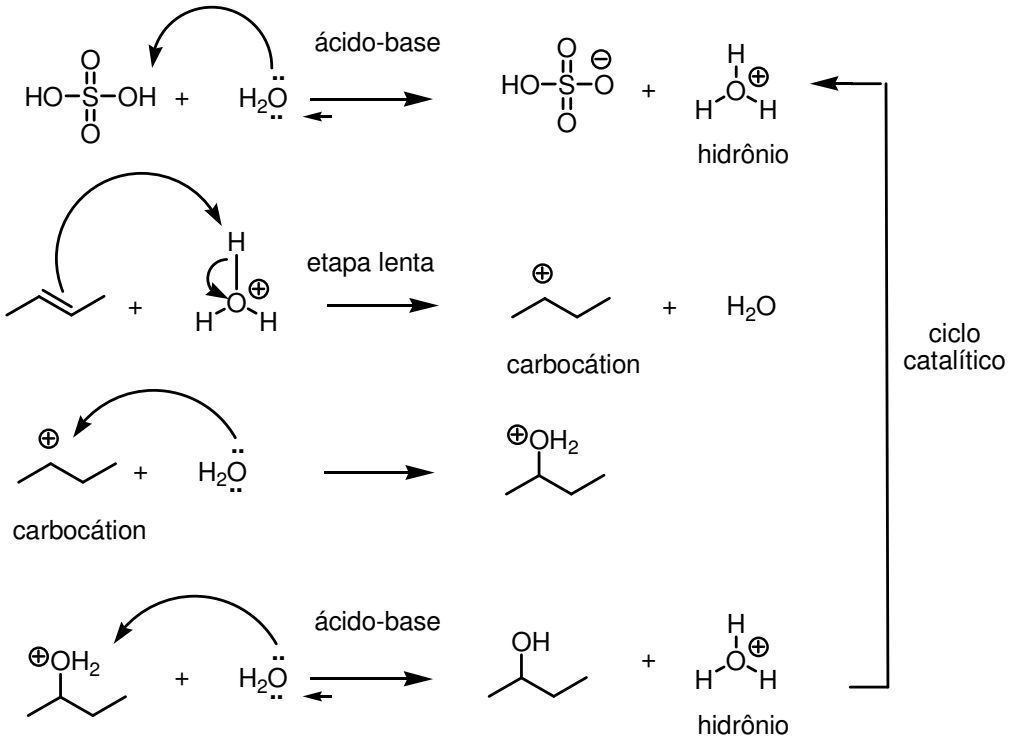


Figura 8.32

Observando a proposta mecanistica mostrada na figura 8.32, podemos prever que a **regiosseletividade** desta reação depende dos substituintes ligados a ligação dupla. Quando os substituintes dos alcenos forem diferentes, a reação deve formar preferencialmente (ou até exclusivamente) o produto oriundo da formação do carbocátion mais estável, como

exemplificado na figura 8.33. Após todas as discussões feitas anteriormente, fica fácil constatar que a formação do carbocátion terciário ocorrerá exclusivamente nesta reação, conduzindo regiosseletivamente ao 2-metil-pentan-2-ol.

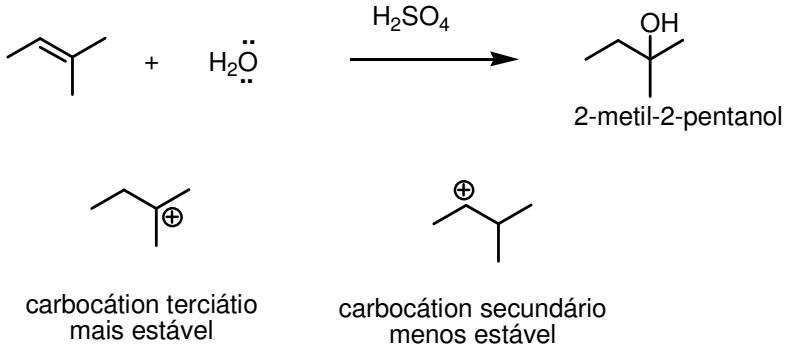


Figura 8.33

W.K.Chwang e colaboradores observaram inequivocamente que quanto maior a possibilidade de formação de um carbocátion estável na etapa lenta de uma dada hidratação ácido-catalisada, maior é a velocidade relativa desta reação, uma vez que menor energia de ativação será necessária para a etapa lenta (Tabela 8.1). Este estudo corrobora que a formação do carbocátion é a etapa lenta da reação.

Alceno	velocidade relativa
$CH_2=CH_2$	1
$CH_3CH_2=CH_2$	1.6×10^7
$CH_3(CH_2)_3CH=CH_2$	3.0×10^7
$(CH_3)_2C=CH_2$	2.5×10^{12}
$PhCH=CH_2$	1.6×10^9

Tabela 8.1 Ph=fenila, reações feitas em água e ácido sulfúrico a 25 ^oC. Referência original destes resultados W. K. Chwang, V. J. Nowlan, and T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7233 (1977)

Uma limitação da reação de hidratação de alcenos em meio formetente ácido é a possibilidade de ocorrência de rearranjos do tipo [1,2] na estrutura hidrocarbônica. Isto ocorre toda vez que existir a possibilidade de um carbocátion menos estável se transformar em um carbocátion mais estável, pela migração de um grupo (metila, por exemplo) na posição 2 ao carbocátion (chamamos de posição 1). O aumento de estabilidade é a força motriz do rearranjo, como mostrado na figura 8.34. A subseqüente reação do carbocátion rearranjado com água conduz ao produto preferencial. Para evitarmos possíveis rearranjos, metodologias não ácidas foram desenvolvidas, como veremos a seguir.

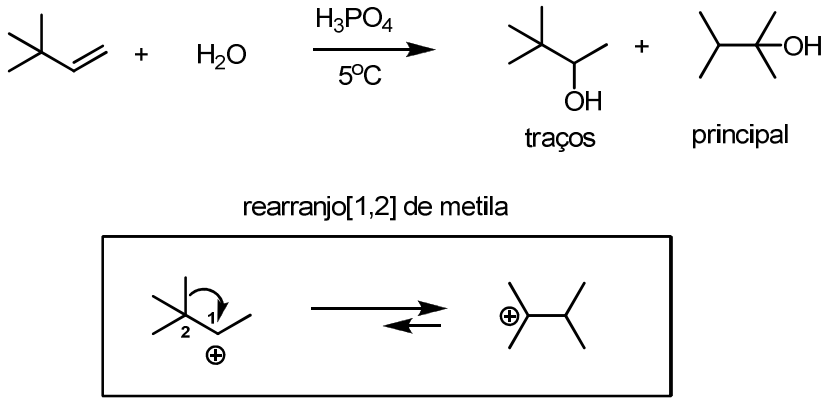
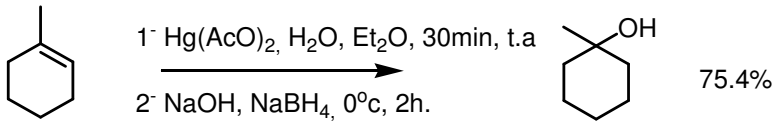


Figura 8.34. Rearranjo de carbocátion secundário para carbocátion terciário.

8.3.1- Oximercuração-Redução.

Outra metodologia seletiva para a preparação de álcoois mais substituídos a partir de alcenos é areação conjunta **oximercuração-redução**. Nestas reações, o alceno reage com acetato de mercúrio em meio aquoso não ácido, conduzindo a formação de um composto **organomercurial**. A reação de redução do **organomercurial** pela adição de boroidreto de sódio em meio básico, é efetuada no mesmo pote reacional, como mostrado a seguir.



Estas reações apresentam rendimentos químicos superiores a da hidratação ácido-catalítica e devido a **inexistência de carbocátions** como intermediários, a ocorrência de rearranjos não é um fator limitante. Entretanto, devido a alta toxicidade de derivados do mercúrio, esta reação vem sendo evitada na indústria.

A reação é dividida em duas etapas sintéticas, que ocorrem no mesmo pote reacional. No mecanismo da primeira etapa sintética o alceno (nucleófilo) reage com o sal de mercúrio (ácido de Lewis), conduzindo a formação do íon mercurium (figura 8.35). A subsequente adição da água ocorre no carbono mais substituído do íon mercurium, que, mesmo não sendo um carbocátion verdadeiro, uma carga parcial positiva se aloca mais facilmente no carbono mais substituído (veja o estado de transição da figura 8.35) por razões semelhantes a da estabilidade dos carbocátions. Na segunda etapa sintética o organomercurial é reduzido em meio básico pelo **boroidreto de sódio**, como mostrado na figura 8.36.

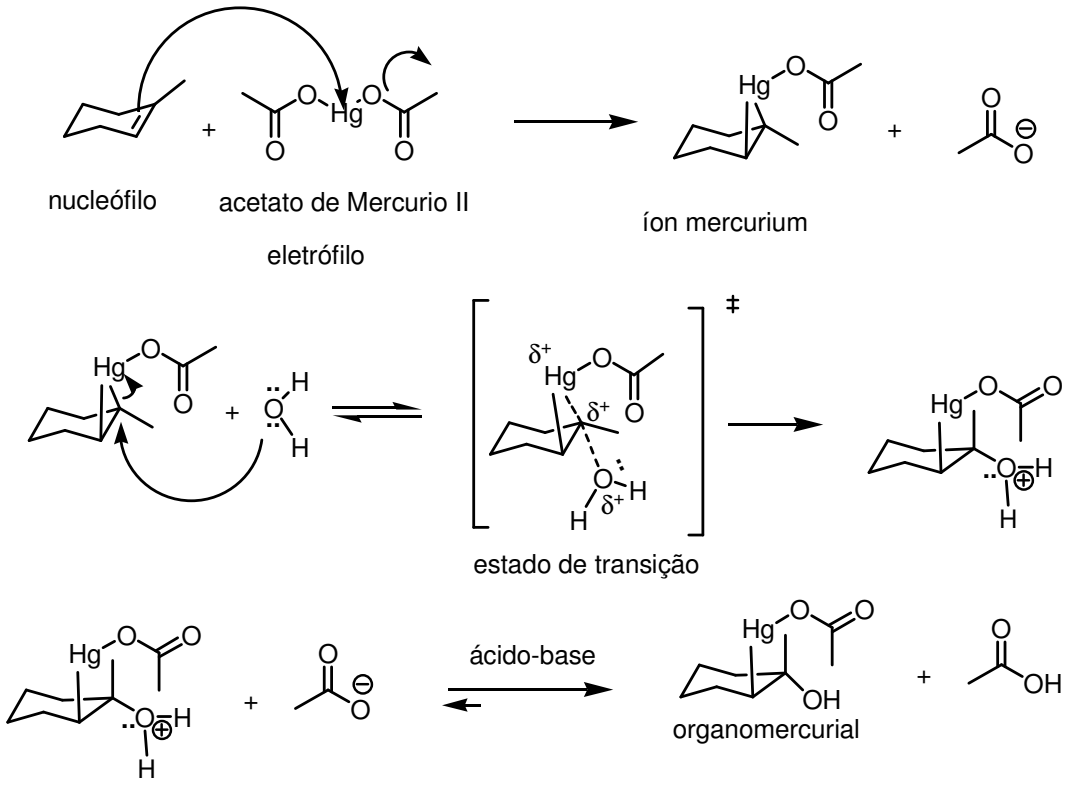


Figura 8.35. Primeira etapa sintética: Oximercuração

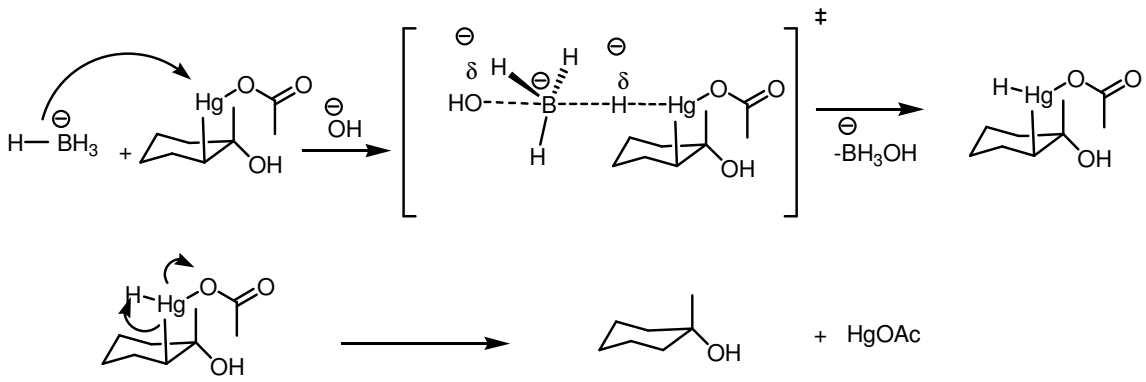
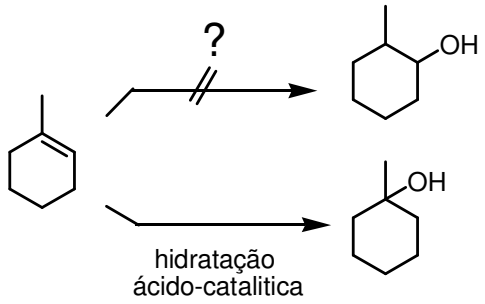


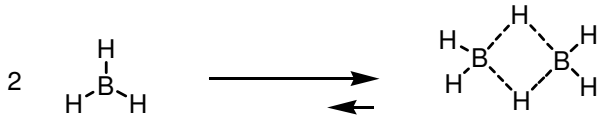
Figura 8.36. Segunda etapa sintética: Redução. Leia a referência original no *Journal of the American Chemical Society* (1966), *88*, 993-999.

8.3.2- Hidroboração-Oxidação

Nas metodologias de hidratação de alcenos mostradas anteriormente, os álcoois mais substituídos são formados seletivamente aos menos substituídos. Um dos problemas que ocorria na literatura química até meados do século passado era a preparação seletiva dos álcoois menos substituídos, muitas vezes necessários para a preparação de produtos orgânicos.



Desde 1936 já se conhecia a estrutura da diborana (B_2H_6) uma substância rara, preparada em somente dois laboratórios mundo (na Alemanha e nos Estados Unidos), e que contrariava teoria estrutural de G.N. Lewis. Esta estrutura era a forma dimérica do triidreto de boro.



Coube a genialidade do Inglês Herbert C. Brown (1912-2004) na descoberta da reação de hidroboração-oxidação em 1957, onde suas aplicações em síntese orgânica resolveram o problema da síntese de álcoois com seletividade contrária à observada pelos métodos convencionais, como mostrados nos exemplos a seguir (figura 8.37).

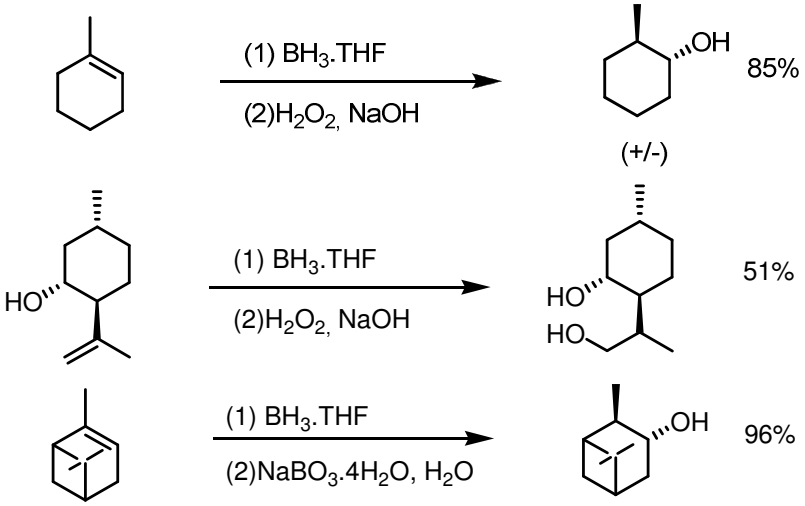


Figura 8.37. THF= tetraidrofurano.

Esta reação ocorre em duas etapas. Na primeira etapa ocorre a inserção do boro e do hidrogênio na ligação C=C, esta chamada de **hidroboração**. A fonte de borana é oriunda de um **complexo mais estável borana-éteres**, como o tetraidofurano mostrado na figura 8.38. Esta etapa, que não é iônica, ocorre a ruptura da ligação B-H sincronicamente a formação das ligações C-B e C-H. a seletividade desta etapa é fortemente controlada por impedimentos estéricos e sendo assim, o átomo de boro (que é mais volumoso que o hidrogênio) se posiciona no carbono menos impedido estericamente (figura 8.38). Na segunda etapa desta reação, o organoborano é oxidado pelo peróxido de hidrogênio (água oxigenada) em meio básico, conduzindo a substituição do BH_2 pela hidroxila. Uma proposta de mecanismo para esta oxidação está mostrada no final da figura 8.38 .

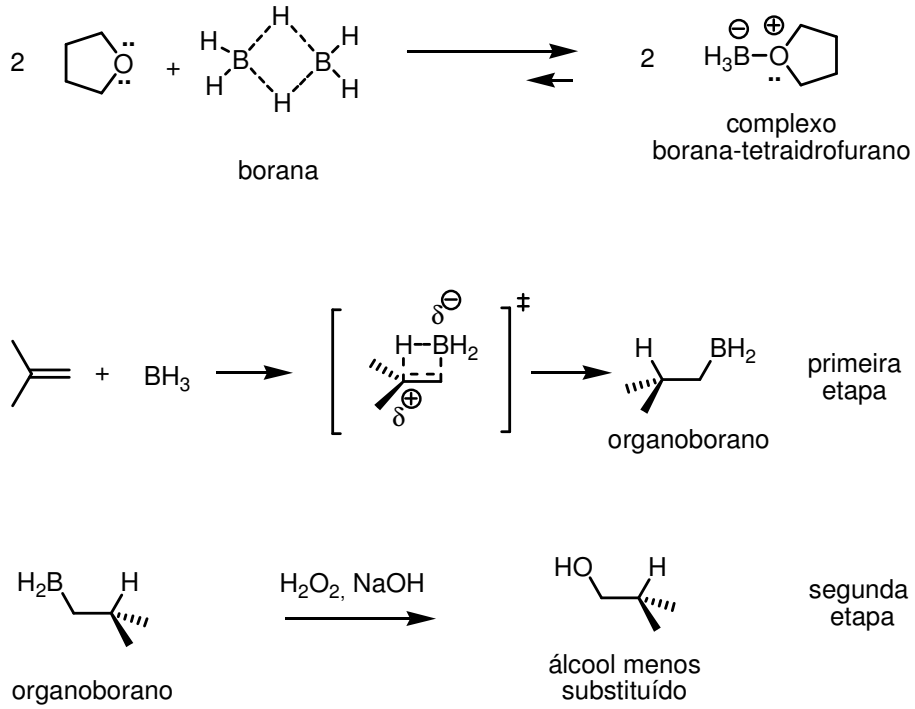


Figura X

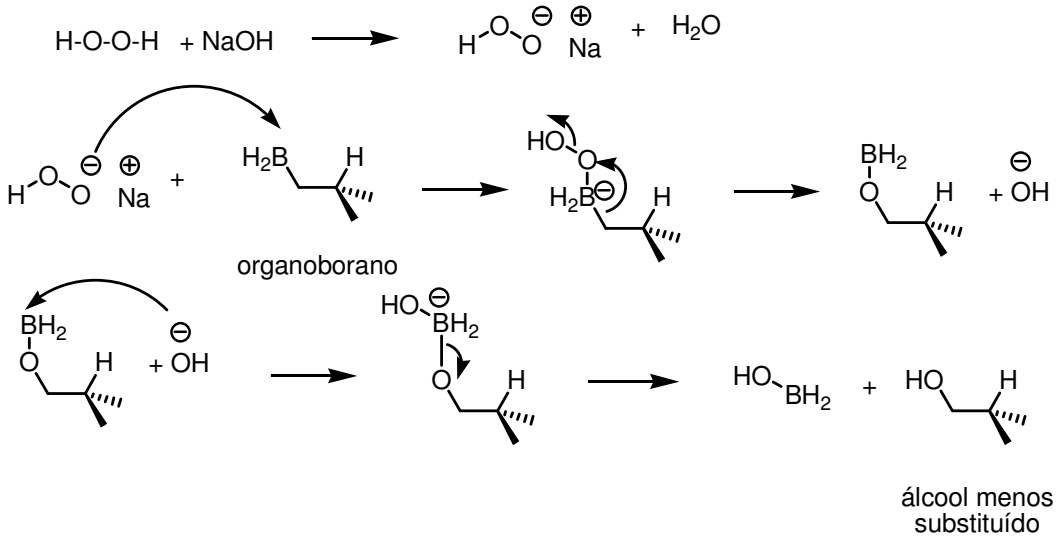


Figura 8.38.

A etapa que controla e regiosseletividade na formação do álcool é a primeira. Na segunda etapa, a hidroxila se coloca exatamente onde o átomo de boro foi inserido. Pelas explicações mecanisticas mostradas, podemos supor, que ***quanto mais impedido estericamente for a "borana" mais seletiva será a formação do alcool menos substituído.*** Realmente, outros derivados de boro foram sintetizados como o **9-BBN** (9-borabiciclo[3.3.1]nonano) onde seletividades superiores as obtidas pelo uso da diborana foram obtidas, como mostrado na figura 8.39.

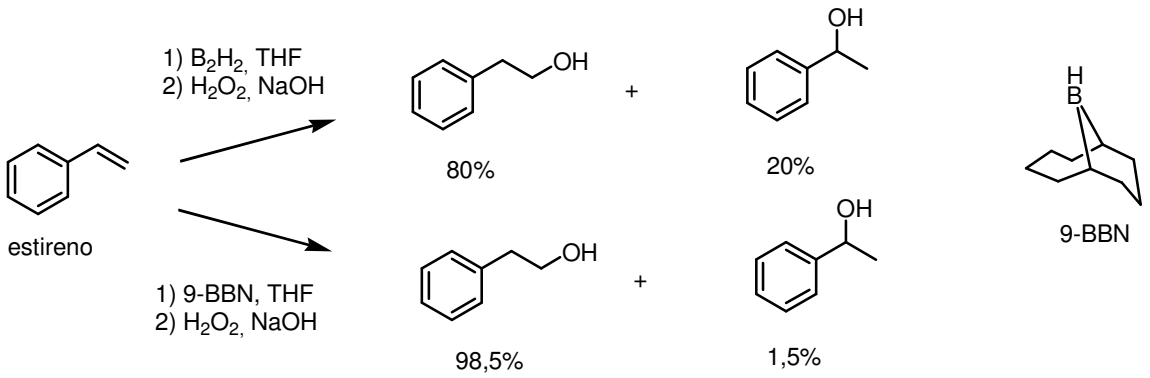


Figura 8.39.

Quando várias ligações duplas encontram-se presente em uma substância, podemos obter seletividade na reação da ligação menos impedida pelo uso de boranas muito volumosas como a dissiamilborana. Observe que no exemplo a seguir, somente a ligação dupla mono substituída foi atacada pelo reagente de boro e não houve reação nas ligações duplas tri substituídas (Figura 8.40).

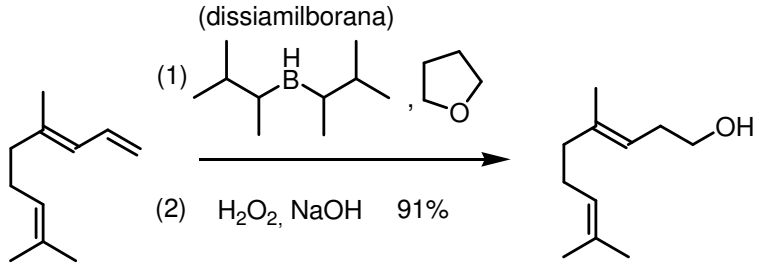
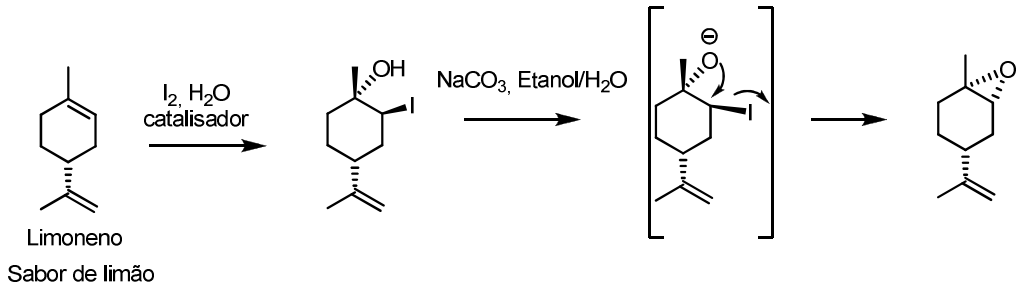


Figura 8.40

Por esta descoberta, entre outras aplicações da química dos organoboranos, H.C. Brown foi agraciado pelo premio Nobel em 1979.Esta reação vem sendo amplamente usada na industria.

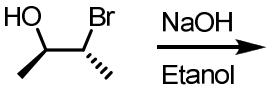
8.6-epoxidação de alcenos

Epóxidos ou **oxiranas** são heterociclos onde o oxigênio encontra-se em um anel de três membros. Os epóxidos vêm sendo utilizados como reagentes em diversas reações, como a preparação de diois ciclicos de configuração trans, como discutimos anteriormente, entre outras. Epóxidos podem ser facilmente preparados a partir de **haloidrinas** ou por reação de alcenos com **perácidos**. No exemplo mostrado na figura xx a reação de epoxidação ocorre mediante mecanismo de SN intramolecular do íon hidróxido (veja o ntermediário entre colchetes) gerado em meio básico (nucleófilo) sobre o iodeto de alquila (eletrófilo).

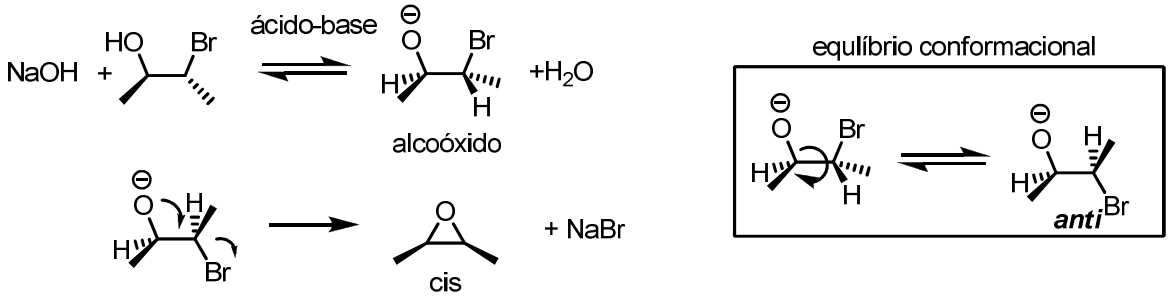


Exercício resolvido.

Escreva o epóxido obtido reação da haloidrina abaixo com hidróxido de sódio. Considera a estereoquímica do produto.



Resolução: a primeira etapa da reação é um processo **ácido-base** entre o NaOH e a função álcool da bromoidrina, como mostrado abaixo. O alcoóxido formado, que é um bom nucleófilo, reage via S_N2 interna com o carbono ligado ao bromo, que é um bom grupo abandonador. Lembremos, entretanto que a condição estrereoquímica para que ocorra S_N2 é que o nucleófilo ataque o centro eletrofílico pelo lado oposto ao grupo abandonador (reveja capítulo 6). Para que isto ocorra, é necessário que o ataque do nucleófilo se faça na conformação ***anti*** (veja equilíbrio conformacional). Este ataque, que ocorre na segunda etapa, e é a etapa lenta, conduz ao cis-epóxido.



Outra forma muito comum de preparação de epóxidos é a reação de **perácidos** com **alcenos**. Perácidos são estruturas eletrofílicas e reagem pericliclicamente com o alceno, como mostrado na figura x.

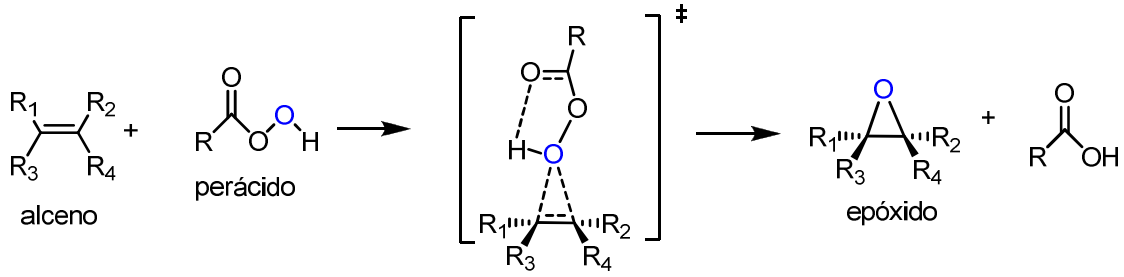
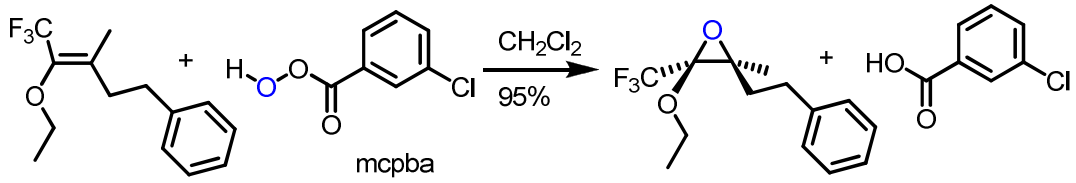
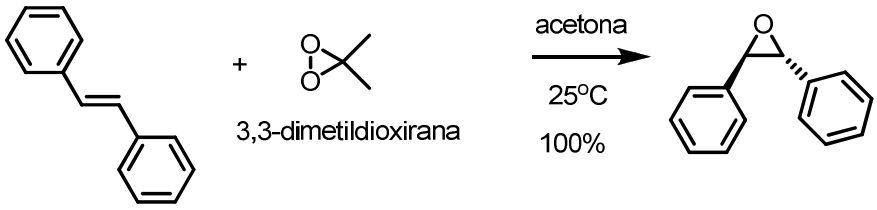


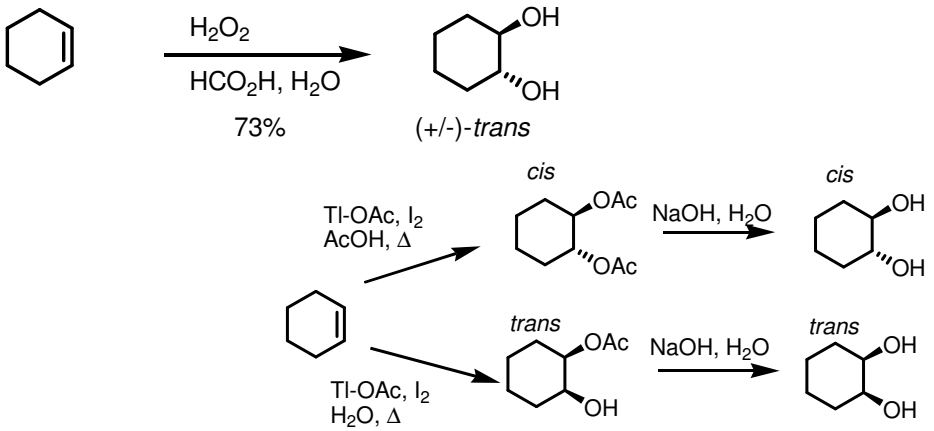
Figura x

Nota-se na figura x que a reação passa-se soprafacial, ou seja, a face do alceno é atacada pela face do oxigênio do perácido. Um exemplo da estereosseletividade desta reação está mostrado a seguir. O perácido mais usual é o ácido metacloroperbenzoico (mcpba), mostrado abaixo.



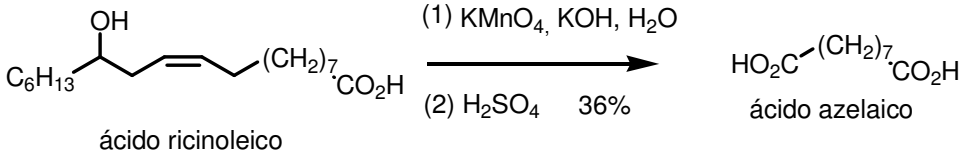


8.5 Síntese de dióis.



8.7- Clivagens oxidativas

Permanganato de potássio a quente



Ozonólise

O **ozônio** (O_3) reage fortemente como elétrófilos com os alcenos, conduzindo a clivagem da ligação C=C e formação das correspondentes substâncias carboniladas. carbonilados. Esta reação é mito útil ma síntese de moléculas carboniladas e também para a um estudo de fragmentação de alcenos complexos, objetivando sua caracterização estrutural. O tipo de composto carbonilado obtido, depende do reagente adicionado após a conversão total do alceno no ozonídeo intermediário. Sendo este um agente redutor, podemos obter a formação de aldeídos, cetonas. Por outro lado, a adição de agentes oxidantes conduz a formação de ácidos carboxílicos como mostrado na figura 8.xx.

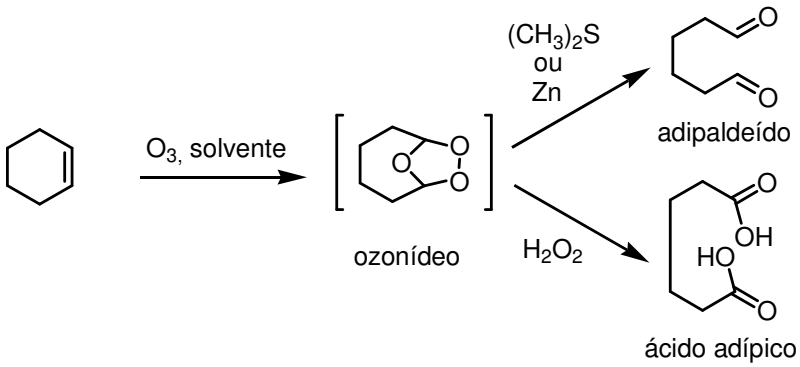


Figura 8.xx

Acredita-se que o mecanismo desta reação ocorra pela adição do HOMO do alcenos (nucleófilo) ao LUMO do ozônio (eletrófilo), mediante um mecanismo sincrônico, conduzindo inicialmente ao ozonídeo instável 1 (figura 8.xx). este se rearranja subseqüentemente ao ozonídeo mais estável 2. Cálculos computacionais em nível semiempírico AM1, efetuados pelo autor, indicam que o ozonídeo 2 é aproximadamente 70 Kcal.Mol-1 mais estável que o ozonídeo 1, sendo esta a explicação para o rápido rearranjo entre os ozonídeos,

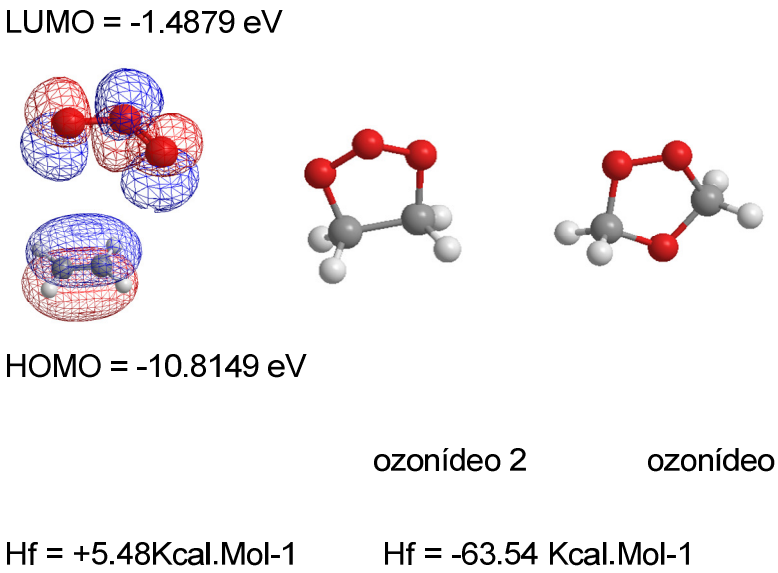


Figura 8.xx

A seqüência de fechas mostrada na figura 8.xx e uma possível proposta da seqüência do rearranjo entre os ozonídeos e indica como o fluxo dos elétrons pode ocorrer.

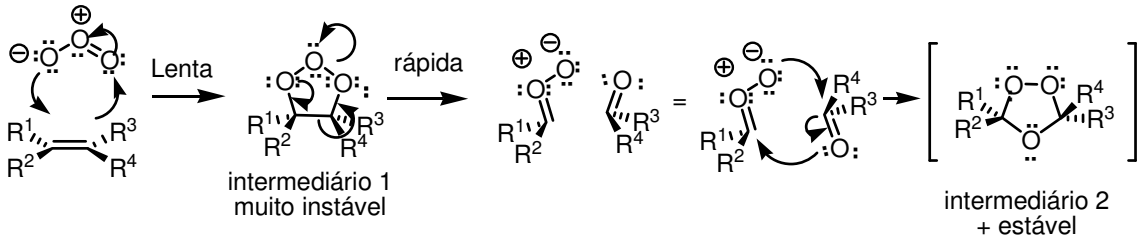


Figura 8.xx

Na figura a seguir (8.xx), mostramos a seqüência de elétrons da reação entre um dos agentes redutores mais usuais, o dimetilssulfeto, e o ozonídeo 2. Note que o oxigênio do ozonídeo é tranferido para o dimetilssulfeto, com a tranformação dos produtos e do dimetilssulfóxido. Uma evidência do sucesso desta reação de oxi-redução pode ser sentida por ofato. O dimetilssulfeto é um líquido com odor muito forte de "ovo podre" e após a reação, forma-se o dimetilssulfóxido, que é inodoro.

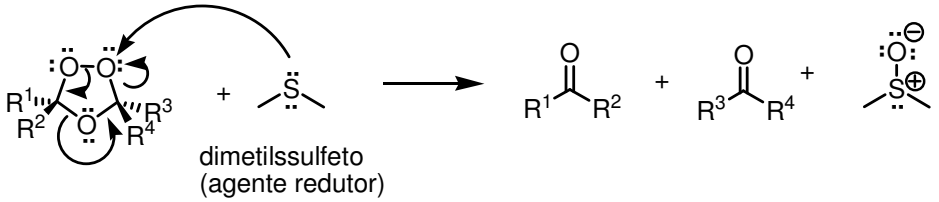
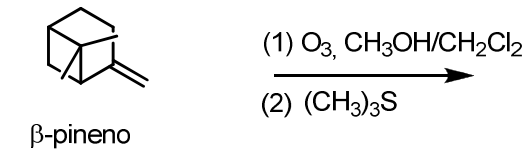
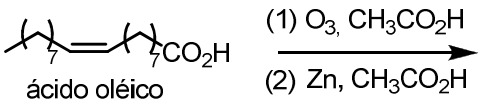
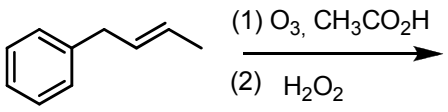


Figura 8.xx

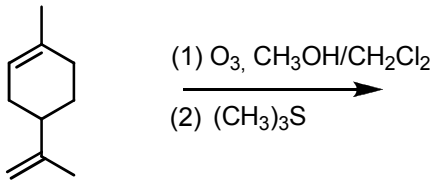
Exercício resolvido: escreva os produtos para cada uma das reações a baixo.





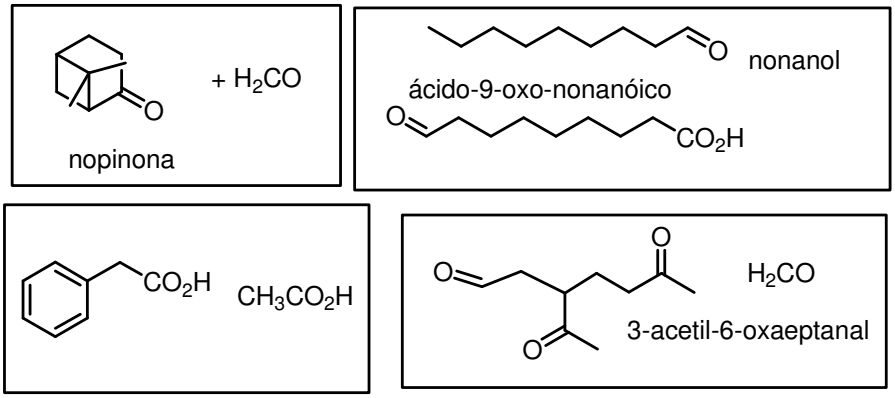


(*E*)-1-(but-2-enil)benzeno



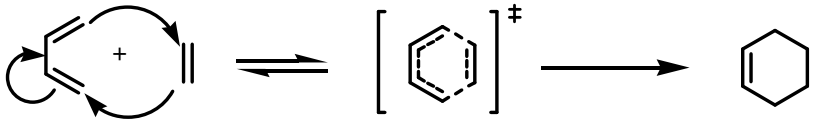
limoneno

Resposta:



8.8- Reações Pericíclicas: A reação de Diels-Alder

A **reação de Diels-Alder** é, hoje em dia, uma das reações mais utilizadas na síntese de produtos naturais e fármacos, principalmente os que contem estruturas moleculares cíclics. Ela consiste na Adição de um **dieno** (ex. butadieno, na figura 8.xx) à um **alceno** (chamado dienófilo = afinidade por dienos, ex. eteno na figura 8.xx),conduzindo a formação de um **aduto** com um anel de seis membros, como figura 8.xx. Sob o pondo de vista da teoria VB, o mecanismo consiste na interação sincrônica, passando diretamente por um **estado de transição pericíclico**, sem a formação de um intermediário de reação, como mostrado na seqüência de fechas da figura 8.xx.



4 elétron π dieno | 2 elétrons π dienófilo | estado de transição | cicloexeno

Figura 8.xx

Analisando pela teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO), a reação ocorre entre o **HOMO do dieno** e o **Lumo do dienófilo**, como mostrado na figura 8.xx. Este caminho necessita de 10.76 eV de energia para ocorrer, segundo cálculo computacional semi-empírico AM1.

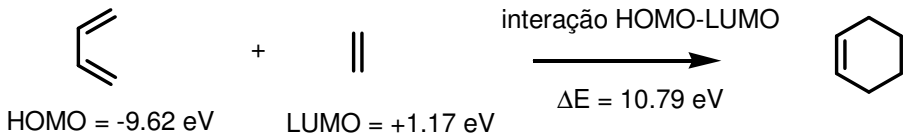


Figura 8.xx

A interação entre o LUMO do butadieno (+1.90 eV) e o HOMO do eteno (-10.86 eV) exigiria uma energia de ΔE = 12.76 eV, sendo um caminho de mais alta energia de ativação, não ocorrendo. Assim ***a interação HOMO do dieno e o Lumo do dienófilo é chamada de* DEMANDA NORMAL DE ELÉTRONS*, e ocorre em grande maioria das reações de Diels-Alder.***

Nesta reação, existe uma exigência orbitalar na qual ***a interação HOMO-LUMO ocorre entre orbitais moleculares de mesma fase***, expressada pelas cores branco e cinza, mostradas na figura 8.xx. Interações entre fases opostas são ditas **proibidas** e não ocorrem nestas reações. Observe na figura abaixo, que a fase branca do dieno está interagindo com a fase branca do dienífilo e a cinza do dieno com a cinza do dienífilo.

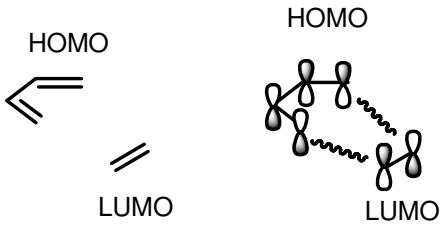


Figura 8.xx

Na verdade, a reação butadieno + eteno, ocorre em condições experimentais muito drásticas (17h, 165 °C, 900atm). ***Quanto menor a ΔE entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo, menor será a energia necessária para a reação ocorrer e consequentemente a reação acontece em condições mais brandas.*** Por exemplo, a reação entre o butadieno + acroleína ocorre em condição mais branda (figura 8.xx). Cálculos apontam para uma menor energia entre os orbitais moleculares HOMO-LUMO (9.46 eV) sendo esta uma explicação para a condição ser menos energética. A outra reação mostrada na figura 8.xx, a seguir, ocorre a 0°C, devido a uma queda ainda maior ΔE da interação HOMO-LUMO (7.89 eV).

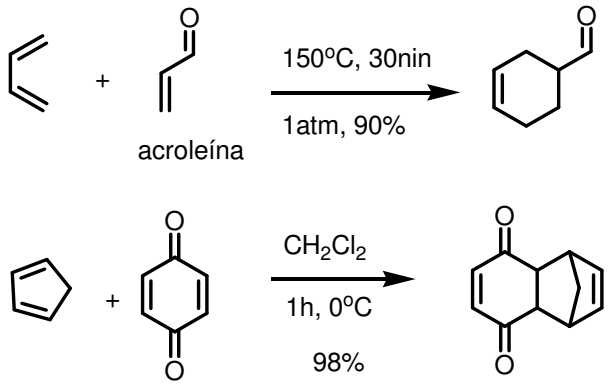


Figura 8.xx

Relembrando a teoria dos orbitais de fronteira que discutimos no capítumo 1 e 5, ***quanto mais alta é a energia HOMO e mais baixa a energia LUMO, mais fácil é a interação entre estes orbitais de fronteira.*** Assim, ***grupos elétron-doadores (GED) no dieno (HOMO) e grupos elétron atratores (GEA) no dienófilo (LUMO) tendem a acelerar a reação.***

Não só os efeitos das energias orbitalares devem ser consideradas para a maior reatividade na reação de Diels-Alder. Como notamos nos exemplos anteriores, a reação necessita ocorrer na conformação *s-cis* do dieno, sendo a conformação *s-trans* inerte a reação. Quando no dieno a conformação s-cis é obrigatoriamente, temos um aumento significativo de reatividade, pois a modificação conformacional é *s-trans→s-cis* é desnecessária. Compare as condição experimentais distintas entre as duas reações mostradas na figura 8.xx. Note que a reação da acroleína com o ciclopentadieno é consideravelmente mais branda, principalmente pelo efeito conformacional discorrido.

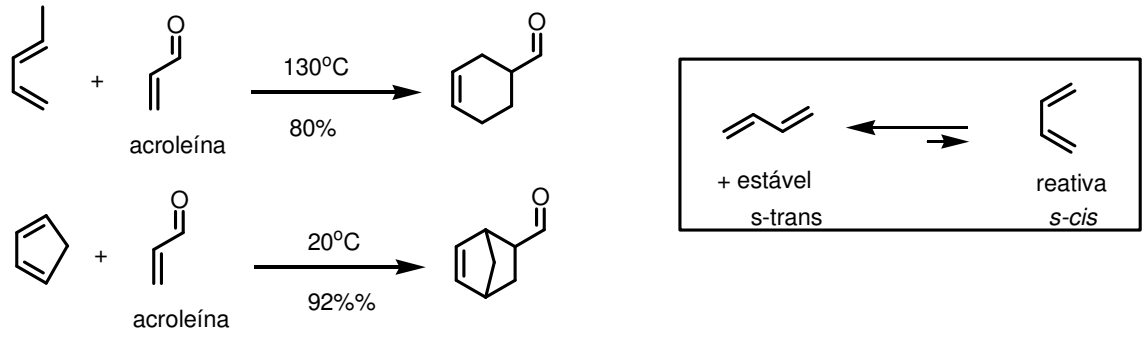


Figura 8.xx

O grande sucesso em sínteses orgânicas da reação de Diels-Alder origina-se do fato que estas possam ser altamente **regiosseletivas** e **estereosseletivas**, que comentaremos a seguir.

Regiosseletividade na reação de Diels-Alder

As reações entre dienos e dienófilos substituídos ocorrem entre os carbonos das extremidades (marcados em amarelo na figura 8.xx), na forma que as regiões moleculares entre o HOMO e o LUMO de maior **coeficiente orbitalar** interajam favoravelmente. Vejamos um exemplo na

figura 8.xx. Neste exemplo, a reação ocorre seletivamente formando o produto onde o grupo **carboximetil** se coloca vicinal ao grupo **dimetilamina**.

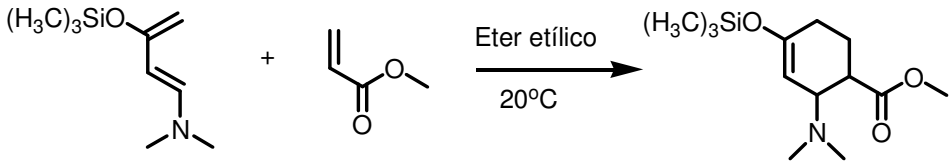
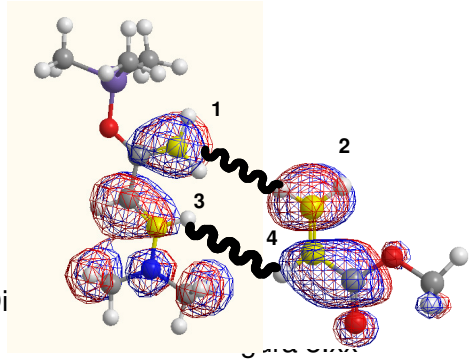


Figura 8.xx

Notando atentamente as formas dos orbitais de fronteira obtidos computacionalmente, percebemos que a interação existe a interação favorável entre os carbonos 1 e 2, devido aos seus maiores volumes (coeficientes orbitalares). A interação entre 3 e 4 se dá, devido aos coeficiente orbitalars nestes carbonos serem menores (figura 8.xx).



Di

Na figura 8.xx, a seguir, mostramos uma generalização muito útil quando queremos saber que tipo de **regiosseletividade** uma dada reação de Diels-Alder. Neste, representamos GEA = grupo elétron atrator e GED = grupo elétron doador. Veremos melhor este conceito de GEA e GED no capítulo 9.

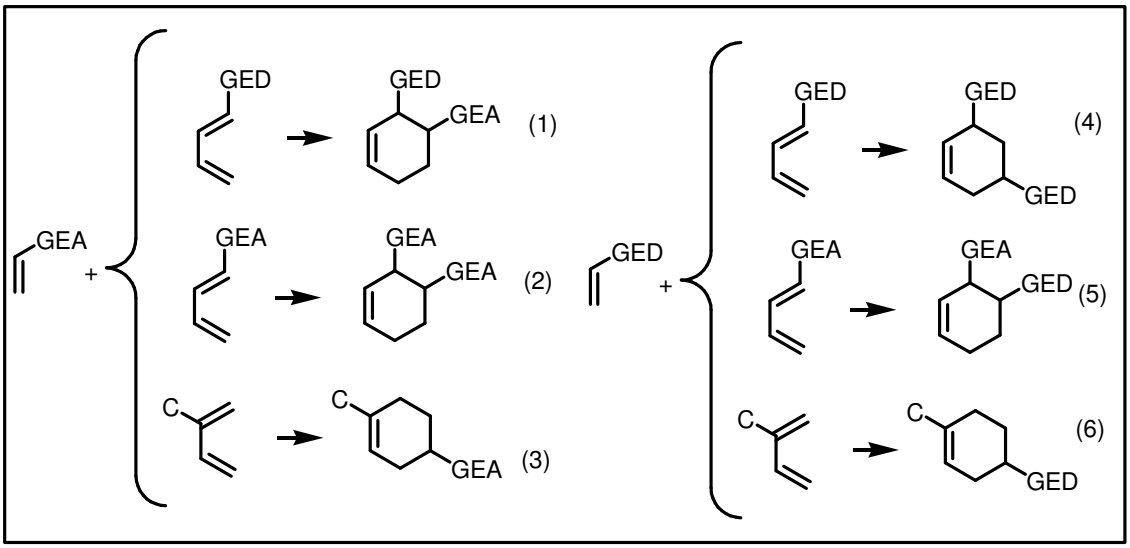


Figura 8.xx

Na próxima figuraxx, apresentamos alguns exemplos de reações de Diels-alder e suas regiosseletividades. Os números dos exemplos da figura 8.xx estão realcionados as generalizações da figura 8.xx.

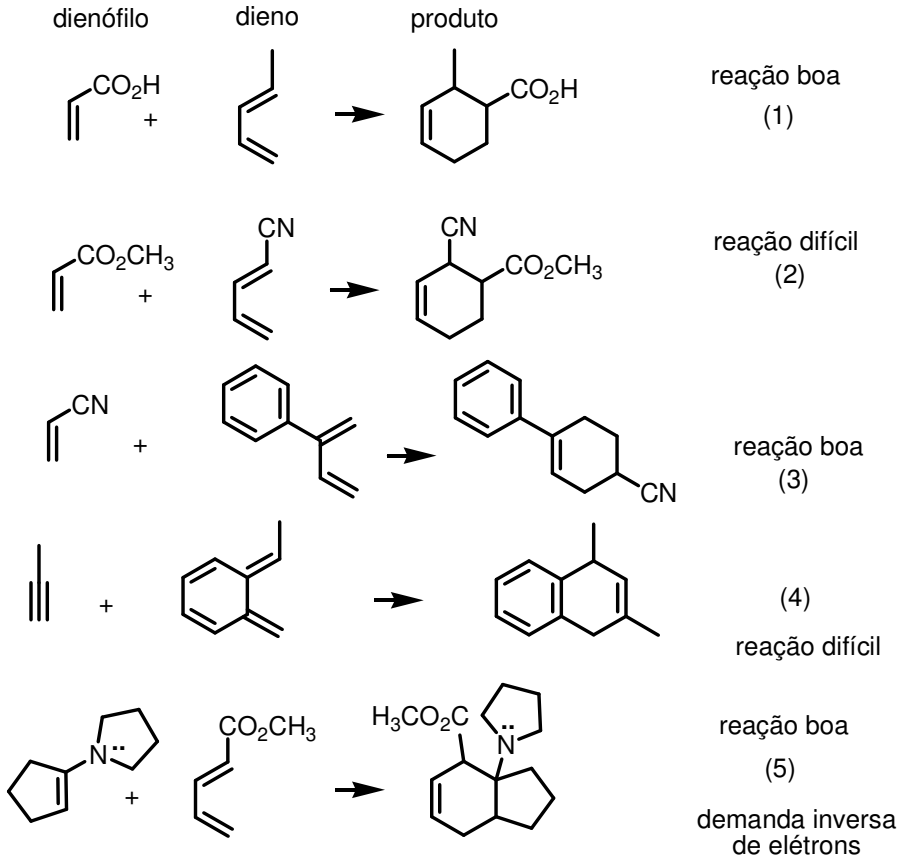


Figura 8.xx

Como podemos observar no exemplo 5 da figura 8.xx, uma reação entre um dieno ligado a um GEA e um dienófilo ligado a um GED pode ser eficiente, diferentemente da regra geral, que apresentamos no início deste item. Isto acontece via uma **demanda inversa de elétrons**, isto é, a interação do ***HOMO do dienófilo com o LUMO do dieno***, sendo este o caminho que necessita de menor energia. Vejamos os valores dos cálculos obtidos por metodologia semi-empírica AM1, mostrados na figura a seguir (figura 8.xx).

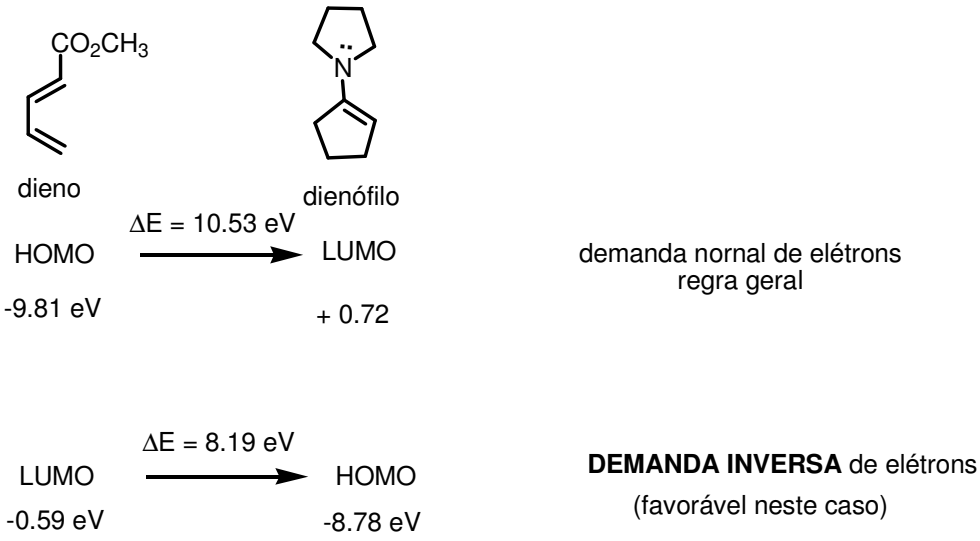
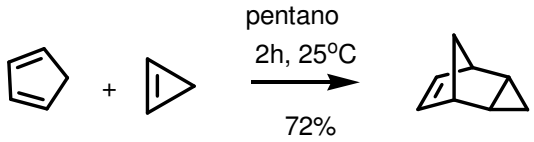


Figura 8.xx

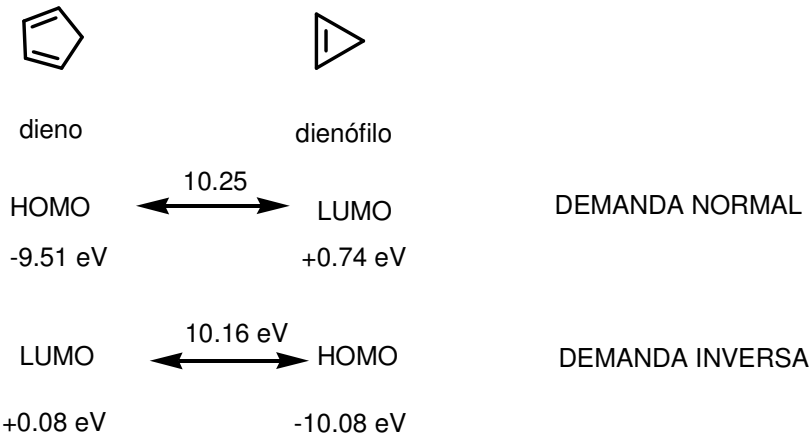
Na verdade, o caminho mais favorável da interação orbitalar, seja **normal** ou de **demanda inverrsa de elétrons**, será a o que conduzir a **menor energia HOMO-LUMO**, e deve ser avaliada caso a caso, via metodologias computacionais ou com a ajuda de esquemas gerais, como o da figura 8.XX, apresentada anteriormente. Cabe ressaltar, que as avaliações quantitativas, mediante cálculos semi-empíricos, como o AM1, implementado no programa ChemOffice®, são altamente recomendados a serem aprendidos e usados pelos estudantes, pois são muito usados hoje em dia pelos químicos orgânicos modernos, mesmo no nível de graduação.

Exercício resolvido com auxílio computacional: Prediga, na reação abaixo, se a interação orbitalar é de demanda normal ou inversa de elétrons. Calcule a menor energia de interação HOMO-LUMO, usando a metodologia semi-empírica AM1.



Resposta:

Os cálculos efetuados em PC comum, usando o programa AM1 contido no ChemOffice®, inndicou que esta reação ocorre preferencialmente via demanda inversa de elétrons (LUMO dieno-HOMOdienófilo) com uma energia de 10.16eV. cabe destacar que 1 eV é aproximadamente 21Kcal/Mol e temos o caminho demanda inversa é 0.09X21=1,89Kcal.Mol mais fácil que o demanda normal, o que não é um valor muito alto.



Estereosseletividade na reação de Diels-Alder

As reações de Diels-Alder são **supra-faciais**, isto é, ocorrem entre as faces do **dieno** e do **dienófilo,** como mostrado na figura 8.xx. Este tipo de mecanismo confere ao controle da **configuração relativa** (reveja no capítulo 4) d molécula. No caso geral da figura 8.xx, o produto se forma com a relação *cis* entre R^1 e R^2, R^3 e R^4; *trans* entre R^1 e R^3, R^1 e R^4, R^2 e R^3, e R^2 e R^4. Quando não existe a adição de um **auxiliar de quiraidade** ou um catalisador quiral, este estereoisômero é preparado na forma racêmica, estando seu enantiômero presente em 50%.

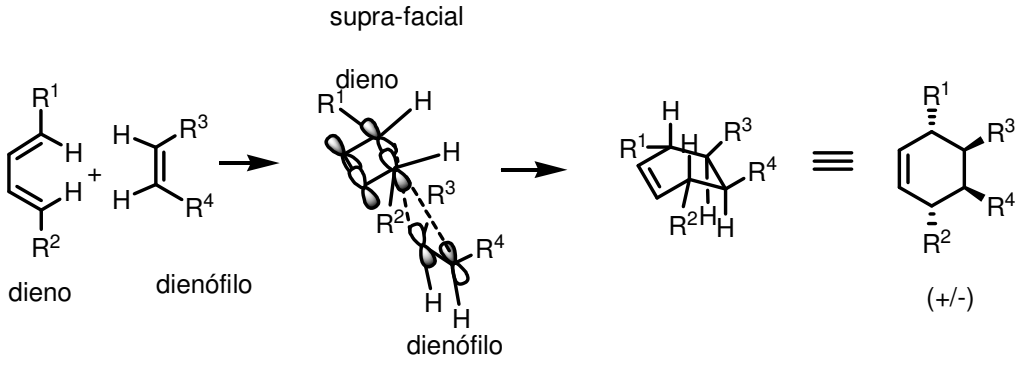


Figura 8.xx

Na figura a seguir, mostramos um exemplo onde quantidade catalítica de um ligante quiral foi adicionada e o produto foi obtido na forma enantiomericamente pura. Esta é uma das vertentes da síntese orgânica mais atraente, devido a diferença das atividades biológicas dos enantiômeros.

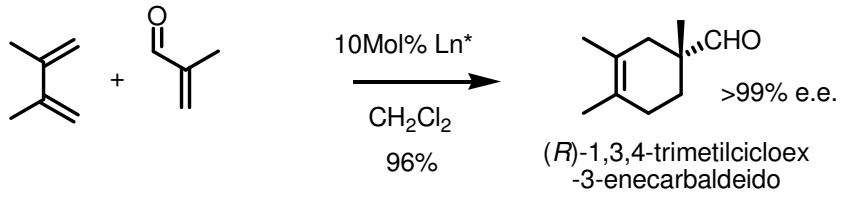
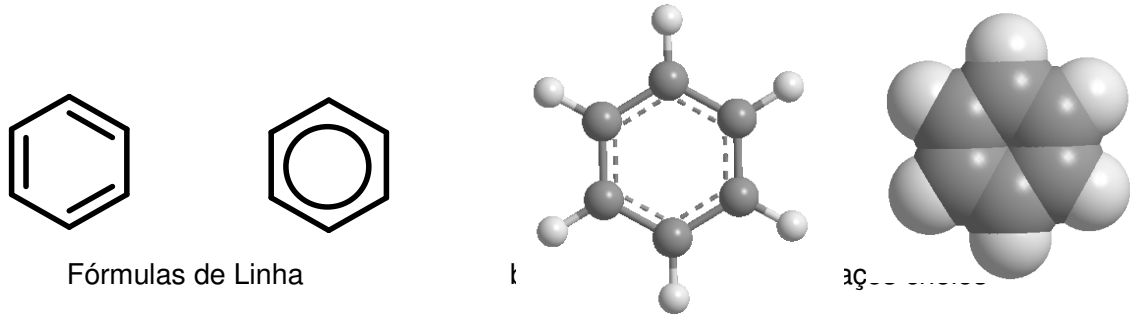


Figura 8.xx

Capítulo 9: Reação via o mecanismo de Substituição Eletrofílica Aromática (S_EA).

O benzeno (C_6H_6) é um líquido incolor, com odor característico (não muito forte), com ponto de ebulição = 80,1°C. Foi identificado pela primeira vez por **Michael Faraday**, em 1825, e é a "molécula referência" para uma enorme classe de substâncias, denominadas de **substâncias aromáticas**. Não iremos tratar neste texto dos aspectos históricos da elucidação estrutural do benzeno, que deve, entretanto ser pesquisado na Internet ou em livros textos adequados. A na figura 9.1 mostramos algumas das representações "modelo" para a estrutura do benzeno. Dados experimentais e teóricos (DFT/B3LYP/6-311G*, calculados também pelo autor) indicam que todas as ligações carbono-carbono são iguais (1.39 Á) e que todas as ligações C-H são também iguais (1.09 Á), como mostrados nos modelos contidos na figura a seguir. Este fato indica que as ligações C-C e C=C não são "realmente" como foram escritas originalmente por **Kelulé** (primeira estrutura abaixo, à esquerda) e sim ligações intermediárias entre a simples e a dupla, como veremos adiante nos modelos VB (Valence bond) e dos Orbitais moleculares (MO).

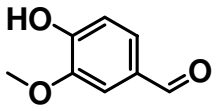


Fórmulas de Linha

Figura 9.1

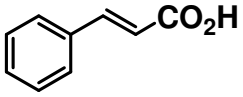
4.1-Noção de aromaticidade via a teoria dos orbitais moleculares.

O termo "**aromaticidade**" foi inicialmente proferido à esta classe de compostos devido ao cheiro agradável de algumas substâncias isoladas, que continha o anel benzênico no seu arcabouço, como a vanilina e o ácido cinâmico (figura 9.2).



4-hidroxi-3-metoxbenzaldeido

vanilina (odor e gosto da baunilha)



trans- ácido-3-fenil-2-propenóico

ácido cinâmico(odor da canela)

Figura 9.2

Veremos agora, que o termo aromaticidade deve ser sinônimo de uma **estabilidade cinética** "fora do normal" , quando comparadas às ligações C=C dos alcenos, como mostrado na tabela 9.1 a seguir.

BENZENO	**ETENO**
Br_2: não adiciona	Br_2: adiciona rapidamente
$KMnO_4$: não reage	$KMnO_4$: oxida rapidamente
Ozonólise: não reage	Ozonólise: cliva rapidamente
Reação típica é S.E.A.: $C_6H_6 + \mathbf{X_2} \rightarrow C_6H_5\mathbf{X} + H\mathbf{X}$	Reação típica é a adição (cap. 7)

Tabela 9.1

Um fato inusitado sobre a estabilidade do benzeno é o seu inesperadamente baixo calor de hidrogenação (ΔH=-49Kcal. Mol^{-1}). Como o benzeno possui três ligações duplas C=C, poderíamos prever que o valor do calor de hidrogenação seria próximo do triplo do observado para a hidrogenação do cicloexeno (ΔH=-28 Kcal. Mol^{-1}), sendo esperado ser de 3 x -28 = -84 $Kcal.Mol^{-1}$. o valor observado é de -49 $Kcal.Mol^{-1}$ um valor muito abaixo do esperado, ***sendo realmente o benzeno muito mais estável que o esperado*** (figura 3)***.***

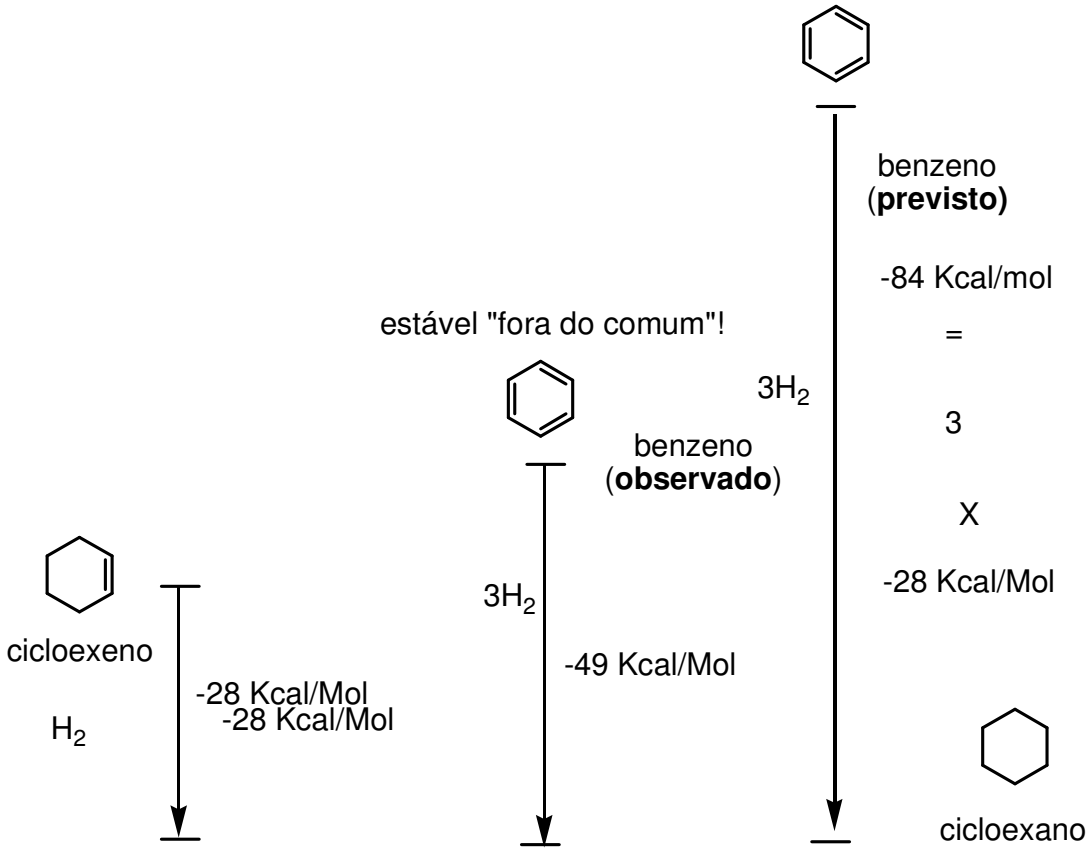


Figura 9.3

Esta estabilidade pode ser explicada tanto pela teoria VB quanto pela teoria MO. Analisando inicialmente pela teoria VB, ***consideramos que a estabilidade das ligações duplas é originada pela forma deslocalizada dos elétrons no sistema aromático***. Uma vez que todos os orbitais p localizados dos seis carbonos estão no eixo y (veja figura 9.4), com um elétron cada, e estão paralelos, temos o fenômeno da ressonância.

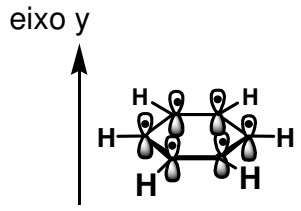


Figura 9.4

Assim, podemos escrever duas formas canônicas de energias idênticas, (Ψ_1 e Ψ_5, figura 9.5), sendo suas contribuições ao híbrido C_1 e C_5 também idênticas. Estas são as formas canônicas de mais importantes contribuições ao híbrido de ressonância (espécie real), sendo este hibrido uma combinação linear de todas as formas canônicas, e sendo também mais estável que

qualquer uma das formas canônicas virtuais. Cabe destacar, que devido a grande simetria do benzeno, mais estruturas canônicas poderiam ser escritas, alocando em cada carbono uma carga positiva e uma negativa. Desta forma, não assinalamos carga na forma híbrida. De toda maneira, as formas canônicas carregadas contribuem pouco, mas contribuem! Isto explica a constante dielétrica de ε = 2.2 (maior que do hexano, ε = 1.9), sendo pequena, mas não sendo nula.

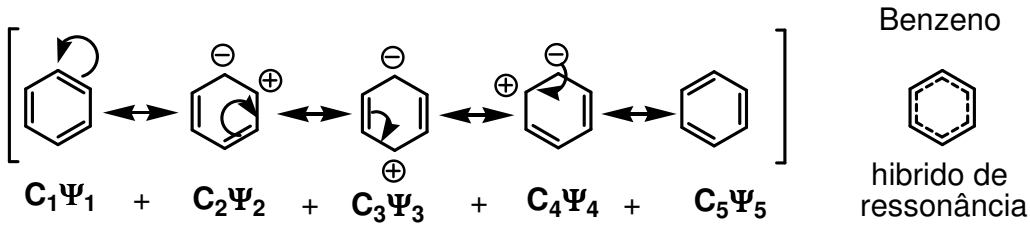
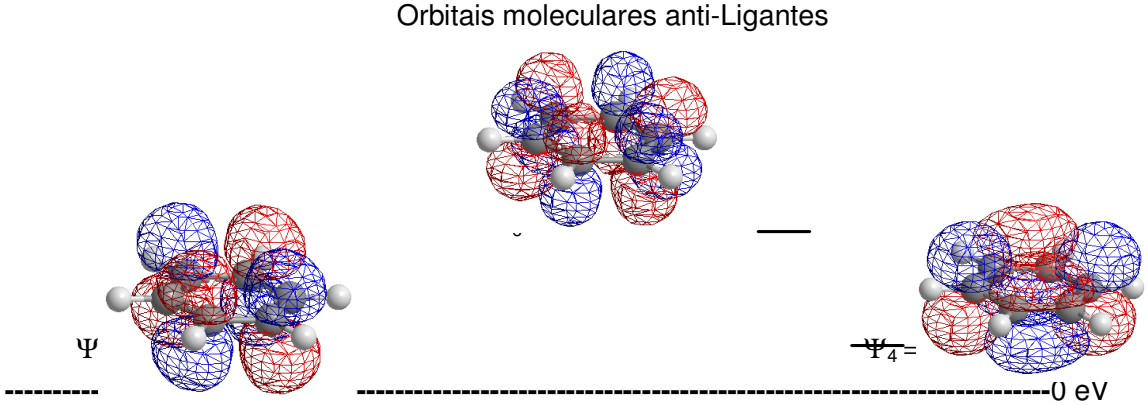


Figura 9.5

Na análise da estabilidade cinética do benzeno pela teoria dos orbitais moleculares, temos que considerar a formação dos OM mediante a combinação linear dos orbitais atômicos (CLOA) (reveja o volume 1 desta série, cap.1). Em resumo, a combinação de 6 orbitais atômicos p iguais, conduz a formação de 6 orbitais moleculares Ψ1→Ψ6 de energias diferentes. Na figura 9.6 a seguir, mostramos a forma e a energia destes orbitais moleculares, calculados pelo método semi-empírico AM1.

Uma vez que cada orbital molecular pode ser preenchido com, no máximo dois elétrons de spins contrários, os seis elétrons são alocados preferencialmente nos orbitais de menor energia (Ψ_1, Ψ_2 e Ψ_3). Estes orbitais, que tem energia relativa negativa (o zero eV é a energia relativa dos orbitais atômicos antes da CLOA) sendo estes chamados de **orbitais ligantes**. Observe que nenhum orbital de energia maior que o zero ev relativo, chamados orbitais antiligantes, foi necessário de ser usado, o que confere a molécula a "estabilidade incomum" observada experimentalmente. Se os elétrons estão alocados em orbitais ligantes (e somente neles), não há tendência muito alta de esta substância perder elétrons (alto potencial de ionização), nem de receber elétrons (pouca afinidade eletrônica), explicando assim a estabilidade cinética.



Orbitais moleculares Ligantes

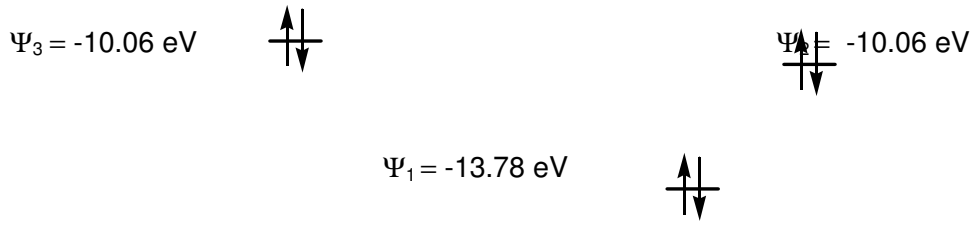


Figura 9.6

Na década de 1930, **Hückel** formulou uma generalização para esta estabilidade dos compostos aromáticos, chamada de **regra de Hückel**. De acordo com Hückel, compostos aromáticos são substâncias cíclicas, planares, totalmente conjugadas (ressonância total no anel), e que contiverem números definidos de elétrons no sistema π de 2, ou 6, ou 10, ou 14, ou 18... elétrons π. De forma geral, o número de elétrons π deveria ser de (4n + 2) elétrons π, sendo n um número inteiro (n=0,1,2,3,4,5,6...). Só para reforçar o entendimento, de acordo com Hückel, o benzeno é aromático, pois é cíclico, planar, totalmente conjugado e tem 6 elétrons no sistema π , onde **n = 1**(4 x **1** +2 = 6 elétrons). Outros compostos (ou íons) diferentes do benzeno e seus derivados ***são classificados por Hückel como aromáticos***, e realmente estes são particularmente estáveis, corroborando a regra de Hückel (figura 9.7).

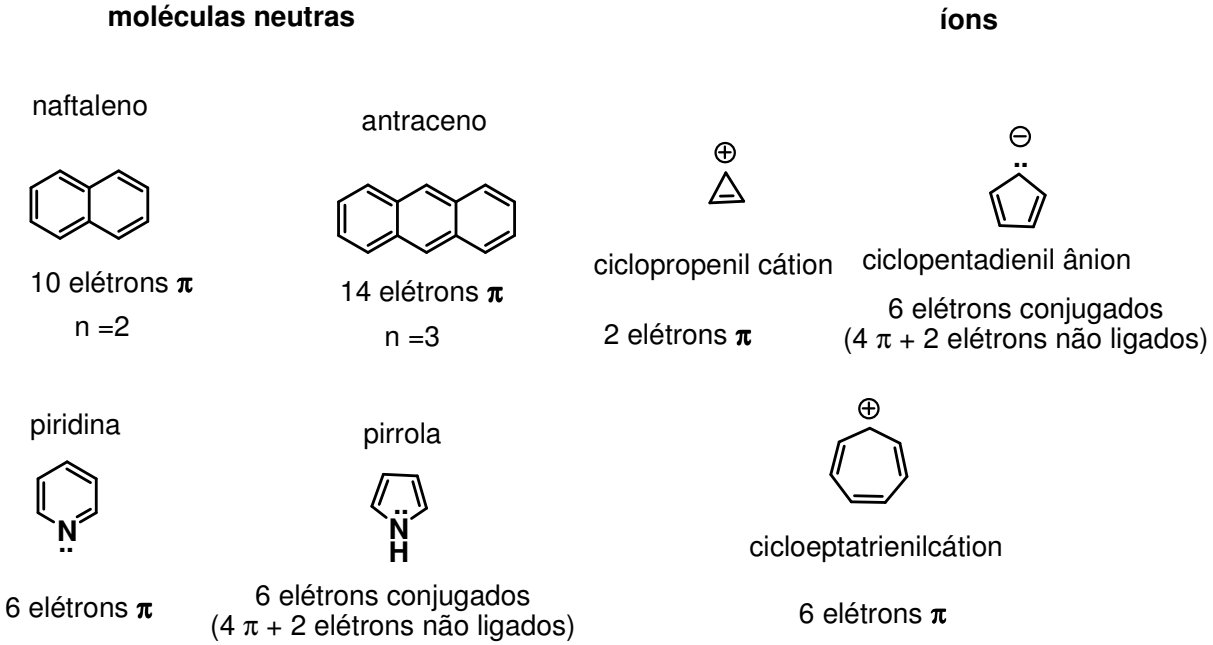


Figura 9.7

Alguns comentários se fazem pertinentes sobre o caráter aromático das substâncias constando na figura anterior. No caso da piridina temos 6 elétrons π e o par de elétrons alocado no orbital sp^2 do nitrogênio não participa da ressonância devido ao seu posicionamento ortogonal (90º) com o sistema π. Entretanto, na pirrola, temos quatro elétrons π nos carbonos e dois elétrons no nitrogênio, que fazem parte do sistema conjugado, devido a sua coplanaridade a ele (ver figura a seguir). Nos íons, devemos ressaltar que todos são totalmente conjugados (como descrito na regra de Hückel), como mostrados também na figura 9.8, a seguir.

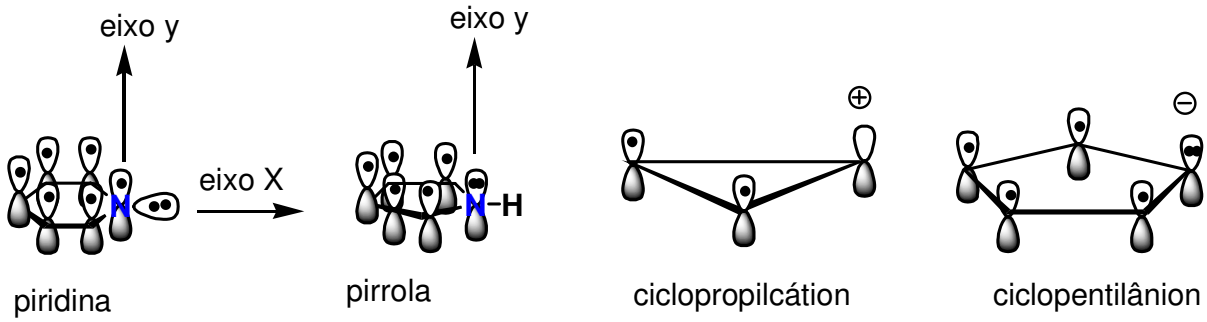


Figura 9.8

Por outro lado, Hückel propôs que quando a substancia é cíclica, totalmente conjugada, planar e tiver um número de elétrons p = 4n (onde n = 0, 1, 2, 3, 4, 5,...) a substância será chamada de **antiaromática** sendo instável mais do que esperado ("fora do comum").

Exercício resolvido:

(1) Foram calculados computacionalmente pelo autor deste livro, os momentos dipolares para **1** e **2** (figura 9.9) pela teoria dos orbitais moleculares em nível *ab inicio* RHF/6-311G*). Você teria uma explicação para o fato dos dois hidrocarbonetos mostrados a seguir, apresentarem momentos dipolares tão diferentes? Dica: Use as teorias VB, escrevendo formas canônicas possíveis, e MO, observando aromaticidade nestas formas canônicas.

Figura 9.9

(2) O ciclooctatetraeno **1** (figura 9.10) , não é aromático e não é planar. Entretanto quando este reage com dois moles de sódio metálico, **1** recebe 2 elétrons (um de cada mol de sódio) dos forma-se um diânion estável e planar. Escreva a estrutura deste diânion e explique a sua estabilidade "fora do comum".

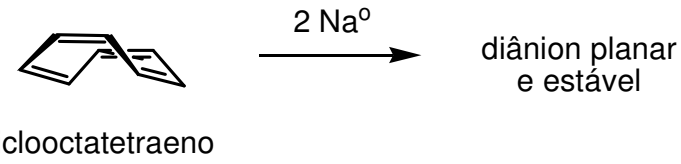


Figura 9.10

(3) Qual das duas cetonas mostradas na figura 9.11, a seguir, deverá ser a mais polar.

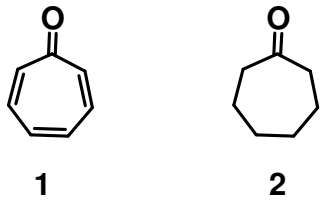


Figura 9.11

Respostas:

(1) analisando pela teoria VB, podemos escrever uma forma canônica dipolar para **1**, onde tanto a porção catiônica, tanto a porção aniônica são **íons aromáticos**! Isto deve aumentar muito a contribuição desta forma canônica dipolar para o híbrido de ressonância, demonstrado pelo alto valor de μ. Por outro lado, a forma canônica dipolar correspondente de **2**, torna a porção aniônica **antiaromática** (4 elétrons π), e tornando esta forma dipolar de pouca contribuição ao híbrido, abaixando o momento dipolar desta molécula (figura 9.12).

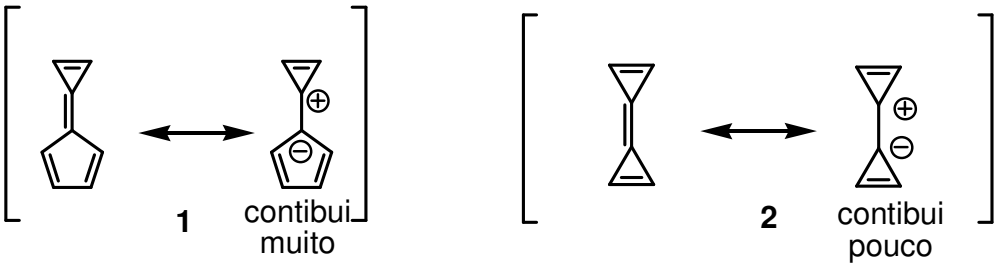
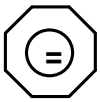


Figura 9.12

(2) O ciclooctatetraeno (figura 9.13) tem uma alta afinidade por elétrons para alcançar a estrutura do diânion, que por ser planar e conter 10 elétrons no sistema conjugado é um íon estável aromático.



íon aromático

Figura 9.13

(3) Cálculos computacionais feitos pelo autor deste livro, baseados na teoria do OM em nível *ab initio* RHF/ 6-31G(d), mostraram os momentos dipolares para **1** e **2** de **4,6 D** e **3,3 D** respectivamente, indicando que **1** é mais polar que **2**.

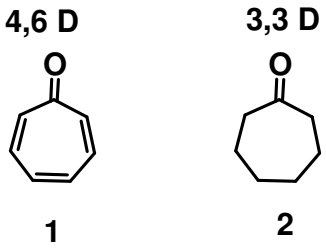


Figura 9.14

Poderíamos chegar à conclusão qualitativa sem uso de nenhum cálculo, baseado nas formas canônicas mostradas na figura 9.15. A forma canônica B (dipolar) deve contribuir muito mais para o híbrido de 1 do que a forma canônica B' contribui para o híbrido de **2**. Observe que a ***forma canônica dipolar B possui um anel aromático***, devendo este abaixar sensivelmente a energia calculada desta forma canônica e conseqüentemente aumentar sua contribuição ao híbrido. Este fenômeno não ocorre em B'. Como a contribuição da estrutura canônica dipolar na cetona **1** é mais participativa que a estrutura dipolar na cetona **2**, podemos concluir que **1** deve ser mais polar, conferindo com os resultados dos cálculos computacionais.

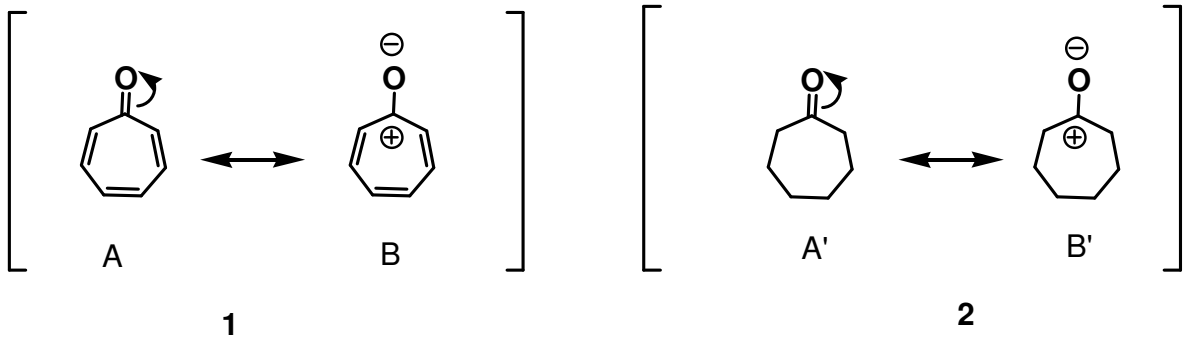


Figura 9.15

4.2- O mecanismo geral de SEA

Na reação entre o benzeno (entre outros compostos aromáticos) e uma espécie altamente deficiente de elétrons (um eletrófilo), o benzeno age como um nucleófilo, doando elétrons do seu sistema π. Entretanto, como discutimos anteriormente, os seis elétrons do anel aromático do benzeno estão alocados em orbitais ligantes de baixa energia, sendo desta forma um nucleófilo ruim. Lembre, que ***mediante a teoria dos orbitais moleculares de fronteira, "um***

bom nucleófilo tem alto energia HOMO e um nucleófilo ruim, tem baixa energia HOMO", como é exatamente o caso do benzeno. Por esta razão, as reações de eletrófilos com o benzeno ocorrem somente com o uso de **catalisadores** e em temperaturas **mais elevadas** que as reações com os alcenos. Esta energia é necessária, pois a adição de um eletrófilo na primeira etapa do mecanismo de reação acontece a "quebra" da aromaticidade do anel, conduzindo a formação do **complexo σ**, que é um cátion não aromático, como podemos ver na figura 9.16.

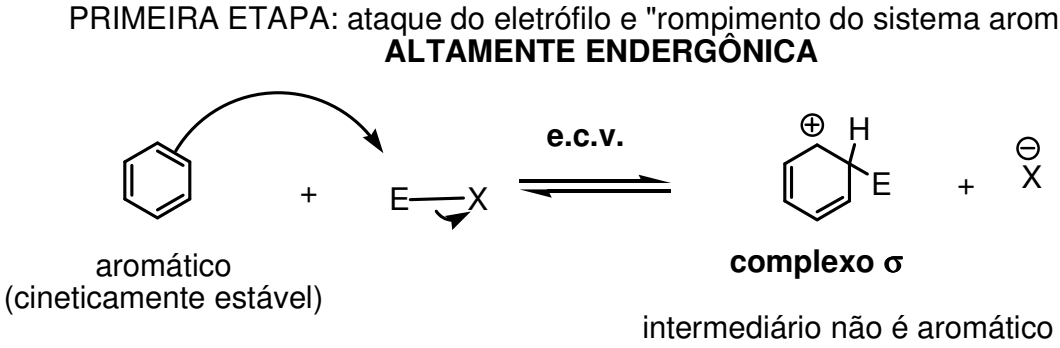
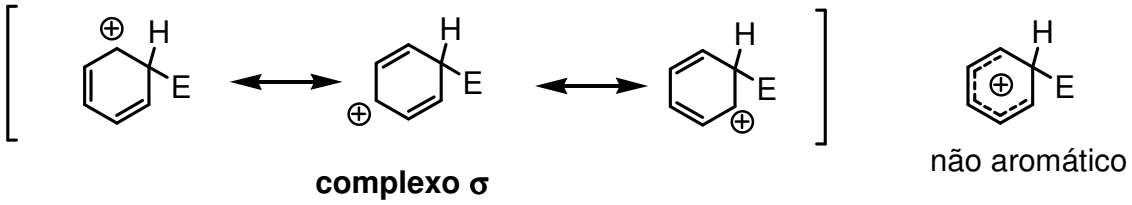


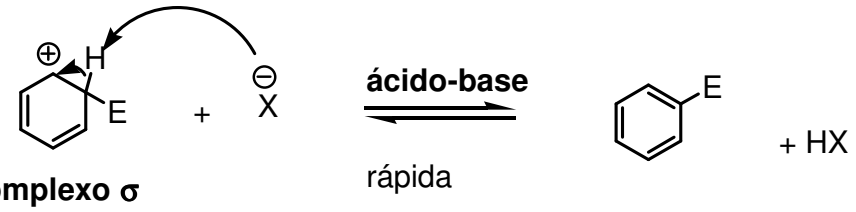
Figura 9.16

Este **complexo σ** intermediário é um cátion estabilizado por ressonância (por isto ele existe), mas ***não é aromático*** devido ao fato da ressonância não se completar em todo o anel. Observe que há um carbono sp^3 no anel, justamente onde houve a "entrada do eletrófilo".



Na segunda etapa (figura 9.17), uma espécie com características mais básicas no meio reacional (não necessariamente o X^-) abstrai o hidrogênio, sincronicamente a formação da ligação dupla. Esta etapa é altamente exergônica, uma vez que ***a aromaticidade do anel é refeita*** nesta.

SEGUNDA ETAPA: reação ácido-base, com a rearomatização do anel
ALTAMENTE EXERGÔNICA



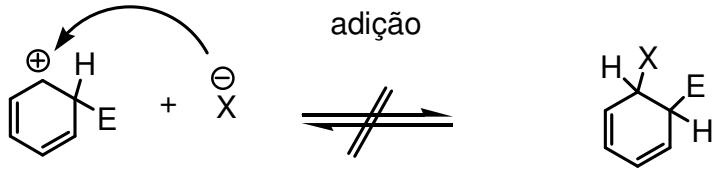
complexo σ

intermediário não é aromático

aromático

Figura 9.17

Este mecanismo de adição eletrofílica, seguido de eliminação, denominamos de **substituição eletrofílica aromática (SEA)**. Podemos agora entender, o porquê da reação de adição do nucleófilo para o carbocátion no complexo σ não ocorra. Observe, que se este caminho mecanístico ocorresse, o produto final seria o de adição, e ***não seria aromático***. Neste caso, a energia gasta na "quebra da aromaticidade" não seria recuperada e este processo é altamente desfavorável (figura 9.18).



complexo σ

intermediário não é aromático

não seria aromático

Figura 9.18

Nos próximos subitens nós vamos apenas comentar algumas particularidades das cinco reações de **SEA** mais populares e importantes sinteticamente. Hoje em dia, uma enorme quantidade de reações via SEA entre outros tipos de mecanismos são conhecidas para os compostos aromáticos, mas fogem da objetividade deste texto fundamental. Recomendamos a leitura de textos e artigos mais avançados nesta temática.

4.3- As reações de nitração, sulfonação, halogenação e reações de Friedel-Crafts no benzeno

As modificações mecanísticas das reações que serão apresentadas a seguir estão na forma da preparação do eletrófilo. Entretanto, é nas condições experimentais que principalmente se concentram as particularidades destas reações. Para isto, recomendamos a consulta do livro "VOGEL´s; Textbook of Practical Organic chemistry B.S FURNISS; A.J.HANNAFORD; P.W.G. SMITH & A.R.TATCHELL; Longman Scientific & tecnical, 5ª edição, 1989." Onde muitas das reações apresentadas neste livro foram consultadas.

Vamos iniciar pelas reações de **nitração**, **halogenação** e **sulfonação**, cujos exemplos de reação com o benzeno estão mostrados a seguir.

A **reação de nitração** ocorre entre o benzeno e o cátion nitroso, que é preparado no meio reacional pela adição de ácido nítrico fumegante ao ácido sulfúrico, em uma temperatura não maior que 5°C. Um exemplo desta reação está mostrado na figura 9.19.

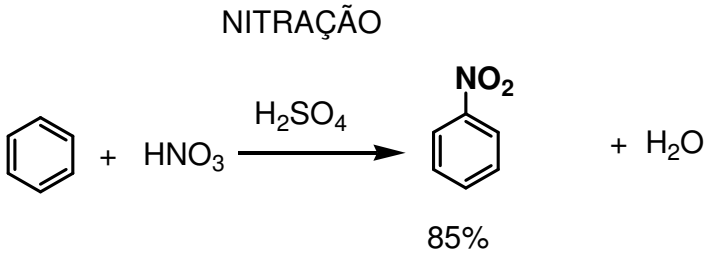


Figura 9.19

A adição do ácido sulfúrico é fundamental para o sucesso da reação. O ácido sulfúrico, que é mais ácido que o ácido nítrico, consegue protonar o ácido nítrico, transformando-o em uma espécie transiente, que é subseqüentemente transformada no cátion nitroso (o eletrófilo desta reação, figura 9.20). Estudos cinéticos isotópicos sugerem que a etapa controladora da velocidade (e.c.v.) desta reação é a formação do eletrófilo.

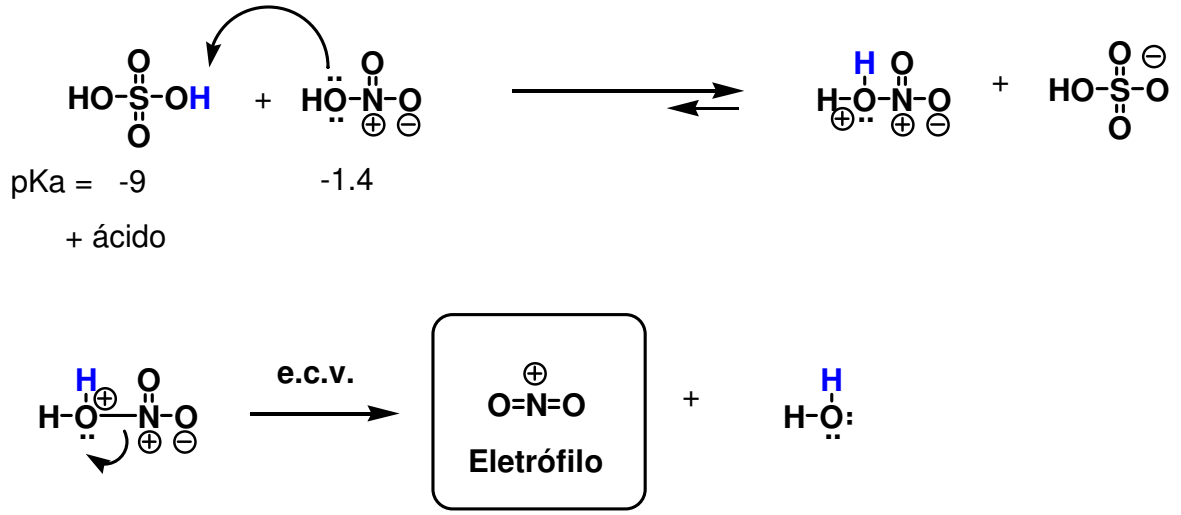


Figura 9.20

Como comentamos anteriormente, o mecanismo a partir deste ponto é bem semelhante ao mecanismo geral, com o ataque do benzeno (nucleófilo) pelo cátion nitroso, conduzindo ao complexo σ. Subseqüentemente o complexo s reage com água (base) formada durante a reação, levando a formação do nitrobenzeno e o cátion oxônio, como mostrado na figura 9.21.

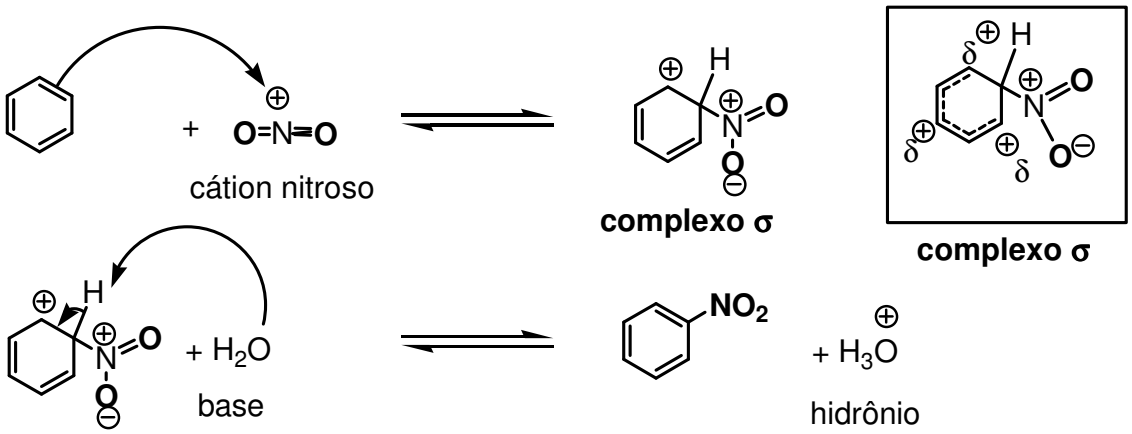


Figura 9.21

A **reação de halogenação** é um processo muito importante para a introdução de grupo funcional em anéis aromáticos, como na bromação do benzeno, mostrado na figura 9.22

BROMAÇÃO

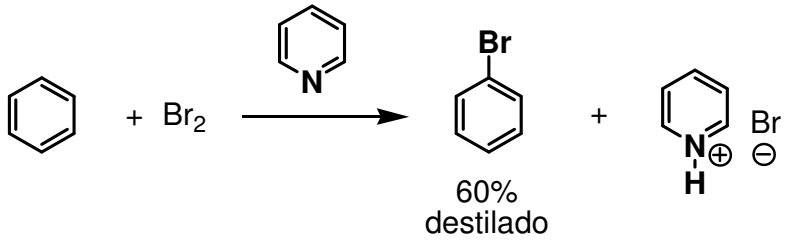


Figura 9.22

Neste exemplo observamos a piridina fazendo o papel de **catalisador nucleofílico** reacional. Como vimos na adição nucleofílica de bromo à de alcenos, o bromo pode atuar como eletrófilo, devido à polarizabilidade da sua nuvem eletrônica. Entretanto, o bromo puro não consegue reagir com o benzeno, devido a pouca reatividade do benzeno como nucleófilo e a pouca eletrofilicidade do bromo. Assim, torna-se fundamental a presença de catalisadores. Neste exemplo, a piridina, que é mais nucleofílica que o benzeno, devido aos elétrons não ligados do átomo de nitrogênio, reage rapidamente com o bromo, formando um complexo (mostrado na figura 9.23), sendo este complexo o eletrófilo da reação de bromação.

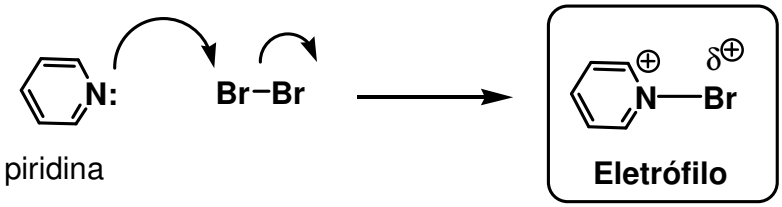


Figura 9.23

Note que no complexo eletrofílico, o bromo está com a carga muito mais positiva, devido à diferença de eletronegatividade entre o bromo e o Nitrogênio e principalmente ao fato do nitrogênio estar com uma carga formal de +1. A seqüência mecanística segue como se pode prever, com o rompimento da aromaticidade na etapa de adição do eletrófilo ao benzeno, sendo esta a etapa lenta (e.c.v.), seguido da re-aromatização e formação do bromobenzeno, pela reação ácido-base entre a piridina e o hidrogênio do complexo σ (figura 9.24).

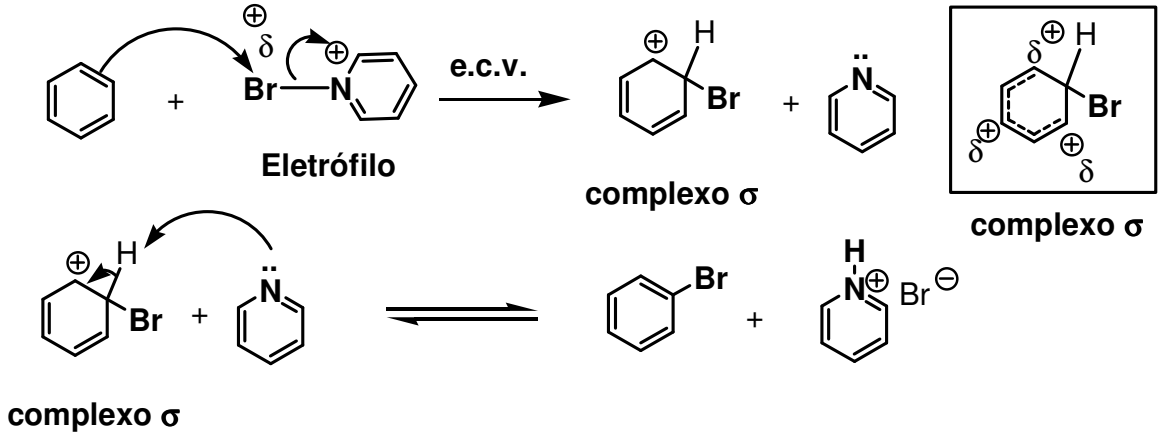


Figura 9.24

Outros catalisadores podem ser utilizados, sendo sais de ferro III altamente usuais. $FeCl_3$ para clorações e $FeBr_3$ para bromações são clássicos exemplos de **catálise eletrofílica**. O papel agora se inverte em relação ao exemplo da piridina. Agora, os pares de elétrons do Cl_2 ou do Br_2 reagem como nucleófilo com o Fe^{+3} (eletrófilo), formando-se um complexo onde novamente o átomo de cloro ou bromo encontra-se com uma carga parcial altamente positiva, sendo esta espécie o eletrófilo da bromação (figura 9.25).

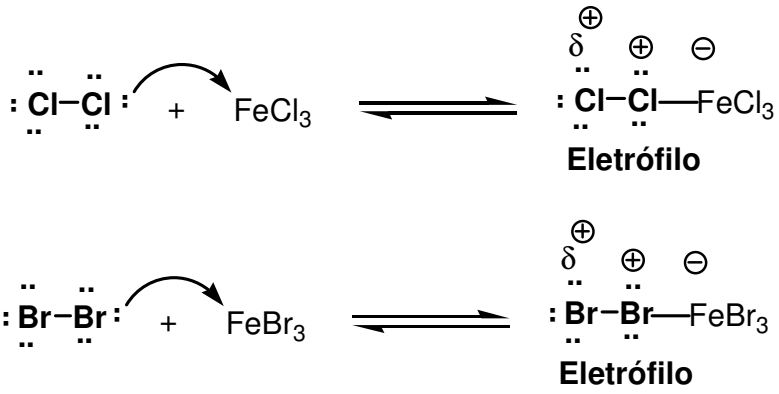


Figura 9.25

Exercício proposto: escreva o mecanismo completo para a cloração do benzeno em catálise de cloreto férrico e diclorometano como solvente reacional. Dica: veja a formação do eletrófilo ativo na figura 9.25.

A espécie eletrofílica na **reação de sulfonação** é o trióxido de enxofre (SO_3). Este pode ser gerado *in situ* durante a reação, como mostrado na figura 9.26, a seguir, ou adicionado em excesso. Chamamos de ácido sulfúrico fumegante ou *oleum* uma mistura de 100% de ácido sulfúrico com 7-9% de excesso de SO_3 gasoso. Este reagente é o ideal para a reação de sulfonação.

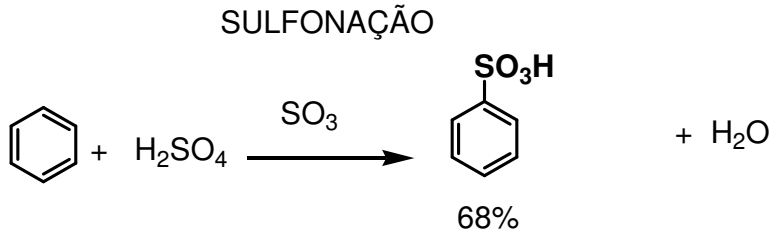


Figura 9.26

Quando se usa ácido sulfúrico concentrado (95% de ácido sulfúrico e 5% de água) para sulfonação, o SO_3 é gerado mediante auto-protólise do ácido sulfúrico, seguido de eliminação de água. A espécie gerada reage ácido-base com o bissulfato, gerando SO_3 e nova molécula de ácido sulfúrico, como mostrado na figura 9.27.

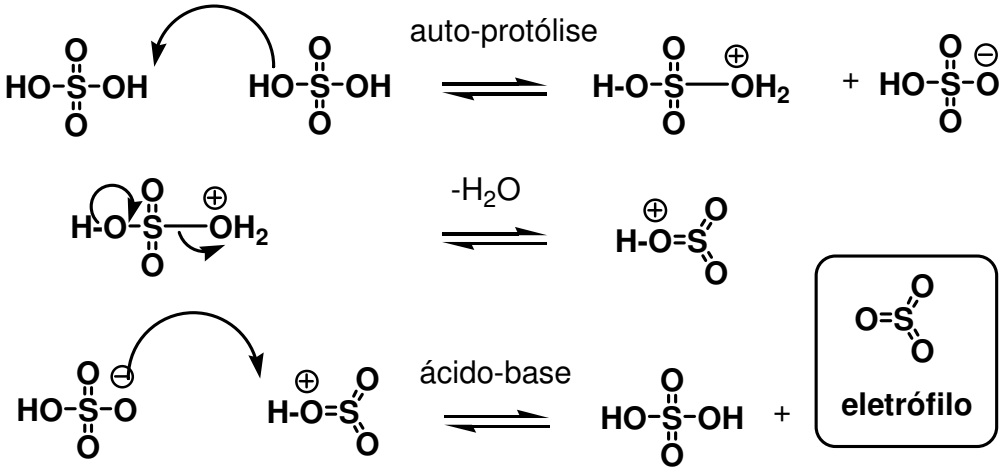
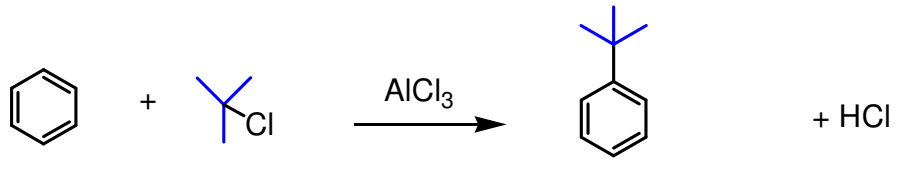


Figura 9.27

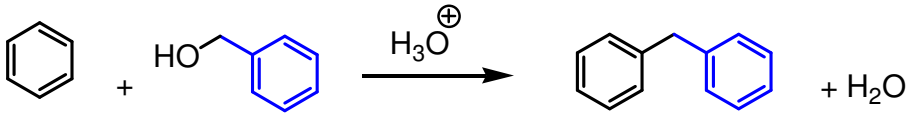
Mais duas reações serão comentadas neste texto introdutório, as reações de **alquilação** e de **acilação** de **Friedel-Crafts**. **Friedel e Crafts** desenvolveram uma das reações mais importantes do ponto de vista das aplicações sintéticas, sendo revolucionárias para a época. Esta consiste na reação entre **haletos de alquila** (RX), álcoois ou olefinas como eletrófilos,

sendo estas as alquilação de Friedel-Crafts (figura 9.28 e 9.29) ou a reação entre (R-COX) ou anidridos de ácido (sendo estas as Acilações de Friedel-Crafts) com **compostos aromáticos**, em presença de ácidos de Lewis (ou de BrØnsted) como **catalisadores**, levando a formação de uma nova ligação C-C entre o anel aromático e o eletrófilo (figura 9.30 e 9.31).



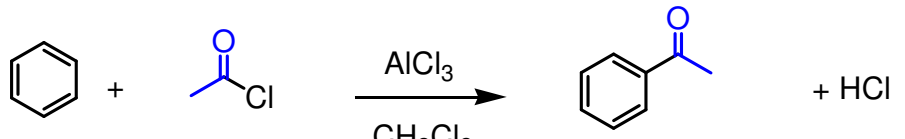
62%
1-*tert*-butilbenzeno

Figura 9.28
alquilações de Friedel-Crafts



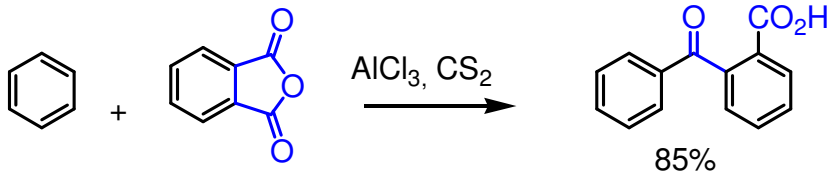
difenilmetano

Figura 9.29



cloreto de acetila
acetofenona

Figura 9.30



85%
ácido-2benzoilbenzóico

acilação de Friedel-Crafts

Figura 9.31

Acredita-se que as principais **reações de alquilação de Friedel–Crafts** passem por um **mecanismo** clássico via **carbocátion** ou espécies similares, como exemplificados na figura 9.32, a seguir.

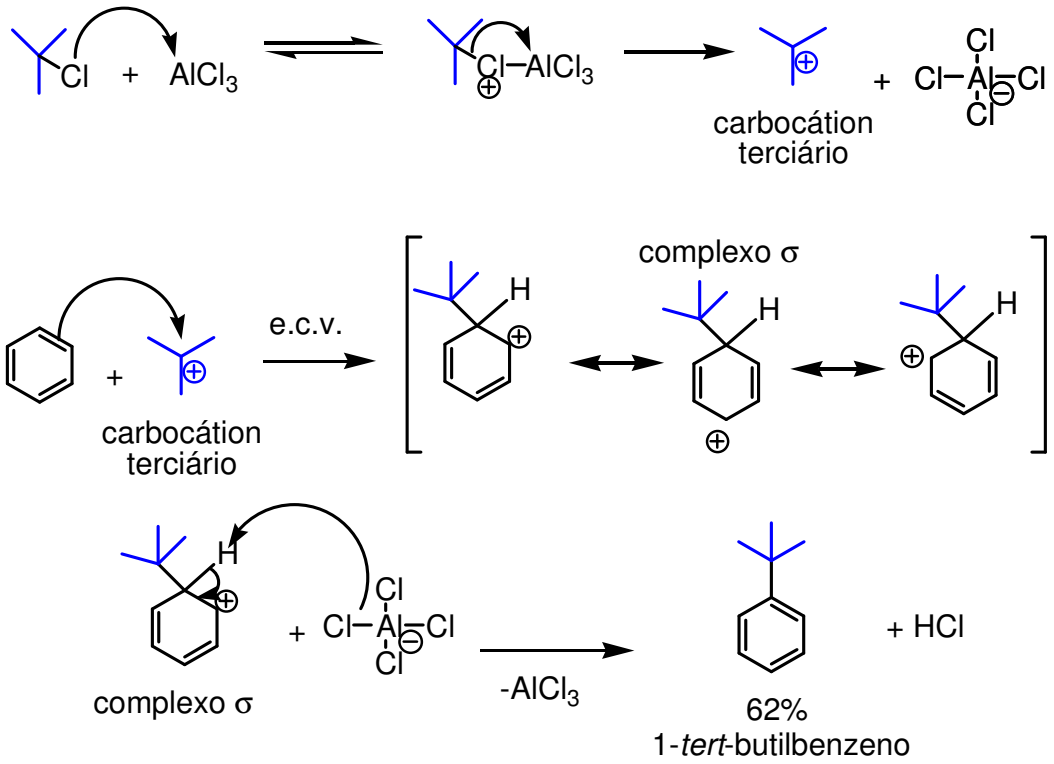


Figura 9.32

Exercício resolvido: escreva um mecanismo para a reação entre o 2-metilpropeno e o benzeno, em presença de ácido forte de Bronsted, conduzindo ao terc-butilbenzeno.

Resposta:

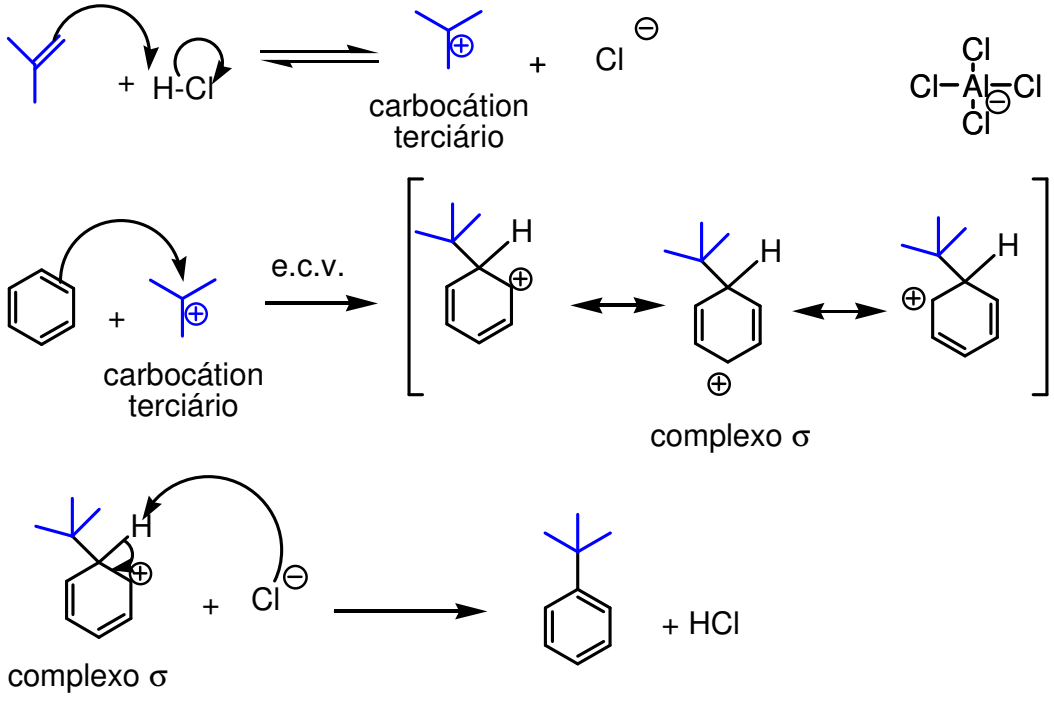


Figura 9.33

Exercício resolvido: escreva um mecanismo para a reação mostrada na figura 9.37.

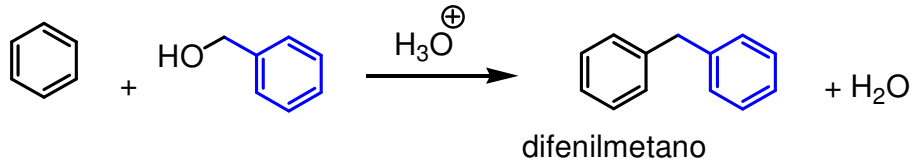


Figura 9.34

Resolução:

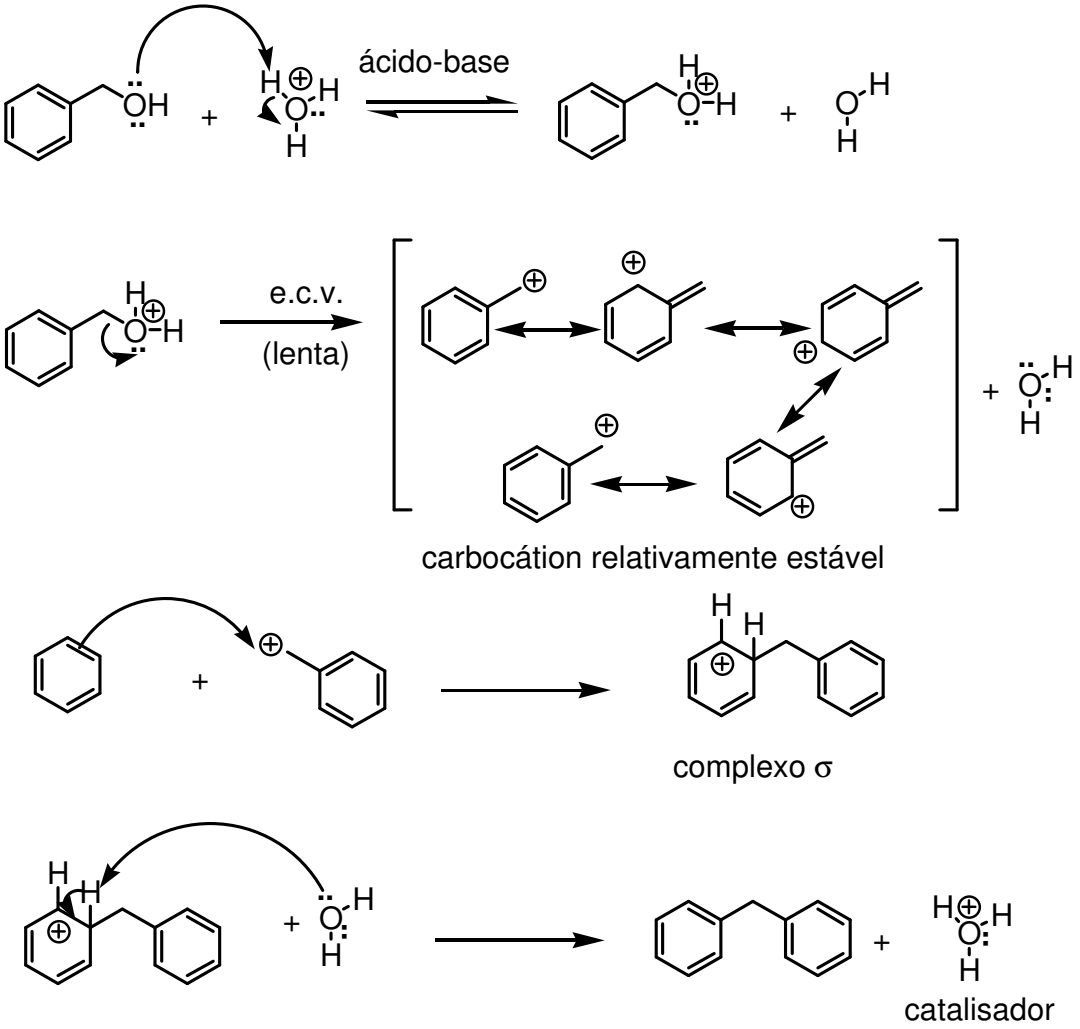


Figura 9.35

O principal problema da **alquilação de Friedel-Crafts** é que em alguns casos (muitos deles) há a introdução de um **grupo alquila que é ativador** (veremos este termo mais adiante) do anel aromático. Por exemplo, o **tolueno** (metilbenzeno) é mais reativo para a reação via S.E.A. que o **benzeno**. Assim, quando queremos preparar o tolueno pela alquilação do benzeno com o **iodometano**, temos problemas de **polialquilações**. Isto ocorre, pois quando as primeiras moléculas de tolueno vão se formando, elas reagem com o iodometano mais rapidamente do que a as moléculas do benzeno! Resultado: teremos uma grande mistura, muito difícil de separar, como na figura 9.36.

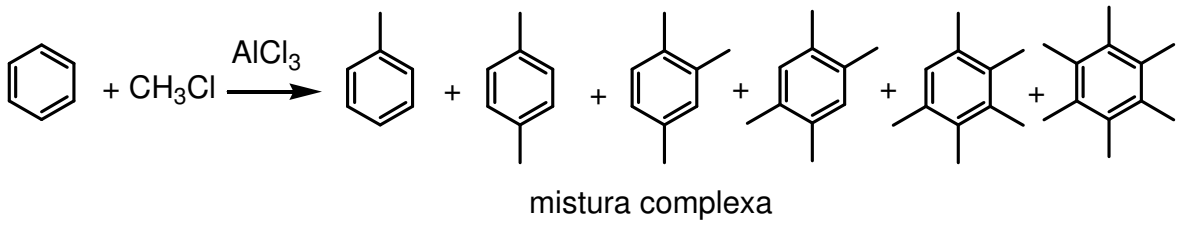


Figura 9.36

Entretanto podemos obter o tolueno em rendimento moderado, se aumentarmos a relação entre benzeno e o cloreto de metila. Assim, usando o cloreto de metila como reagente limitante, e em grande excesso de benzeno, minimizamos a reação de **polialquilação** e controlamos a síntese do tolueno!

Outro problema comum na reação de alquilação de Friedel-Crafts é a ocorrência de rearranjos na estrutura do grupo alquila, como mostrado no exemplo da figura 9.37.

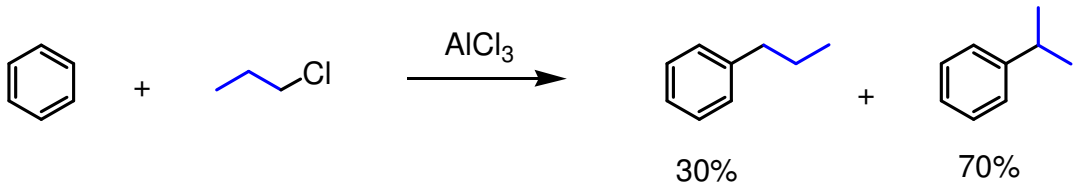


Figura 9.37

Este rearranjo ocorre devido à presença de **carbocátions** (ou carbonos altamente positivos, mas não exatamente carbocátions), que podem se rearranjar, e como vimos na SN1 e E1, sempre do menos estável para o mais estável. Assim, a população de íons intermediários como **A**, menos estáveis conduz aos 30% do produto propilbenzeno, enquanto que os 70% que coexiste de intermediário **B** (na forma carbocatiônica ou complexada), conduz a formação do isopropil-benzeno (figura 9.38).

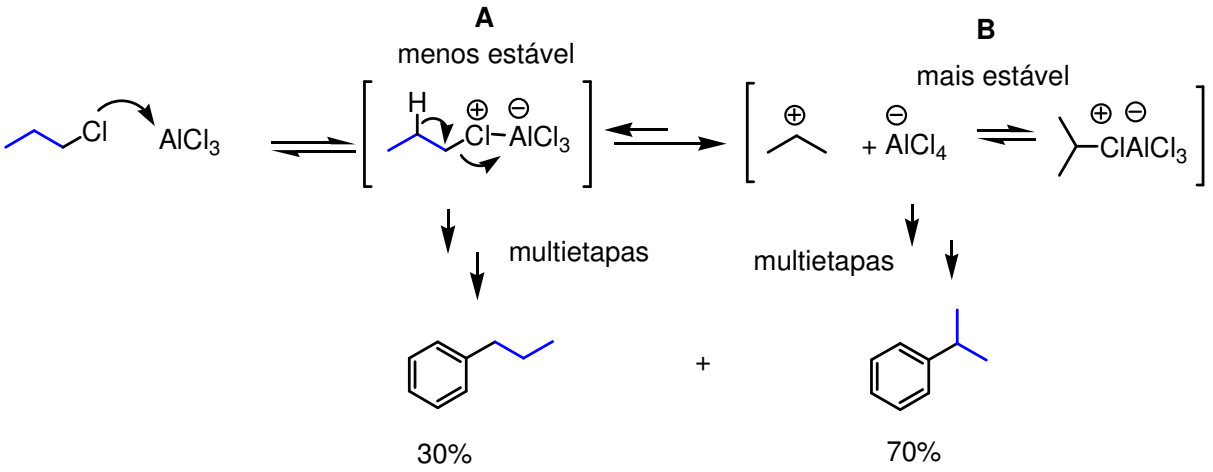


Figura 9.38

De forma diferente a discutida até aqui, na reação de **acilação de Friedel-Crafts** o problema de poliacilação e dos rearranjos não ocorrem, o que confere a esta reação, uma enorme vantagem em relação à reação anterior. Isto ocorre, devido ao fato do grupo acila ser **desativante de anel aromático** (veremos porque no próximo item). Quando as moléculas aciladas vão sendo produzidas, durante a reação elas, que são menos reativas do que o benzeno, ficando inertes a poli reações.

Acredita-se que ao mecanismo da reação de acilação se processe mediante a formação de um intermediário chamado **cátion acílio**, como mostrado na figura 9.39.

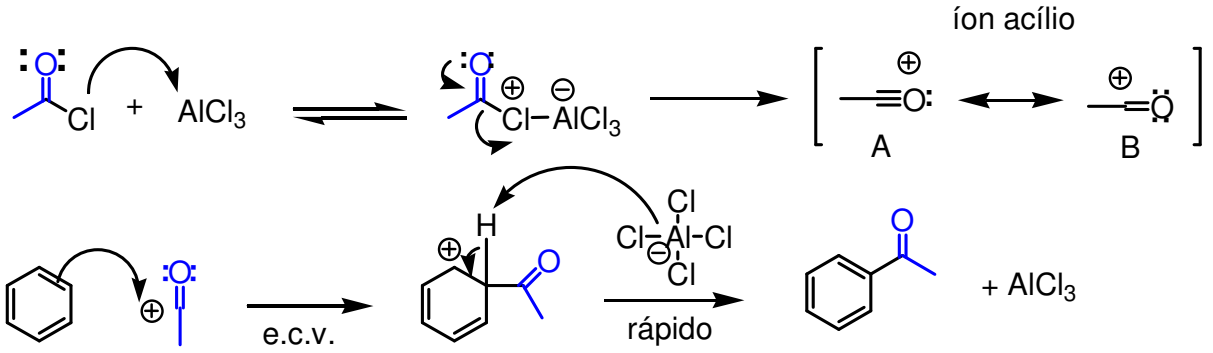


Figura 9.39

Observe que novamente o ácido de Lewis atua como catalisador, ajudando a formação do íon acílio, que é o **eletrófilo** desta reação. Este íon pode ser escrito por duas principais formas canônicas **A** e **B**, sendo que a forma **A** contribui mais para o híbrido, devida ela apresentar todos os átomos do segundo período da tabela periódica com os octetos completos. Entretanto, ***como já sabemos que as formas A e B não existem de fato, sendo somente uma representação ponderada do híbrido de ressonância, é indiferente qual será a forma canônica que vamos escolher para a seqüência da escrita do mecanismo de reação.***

Quando necessitamos de preparar o propilbenzeno, a **estratégia sintética** é a reação do benzeno com o cloreto de propionila, conduzindo a formação da propiofenona (etil-fenil-

cetona), seguido da redução do grupo funcional cetona para o alcano correspondente (figura 9.40). Veremos melhor esta classe de reações no segundo volume desta série.

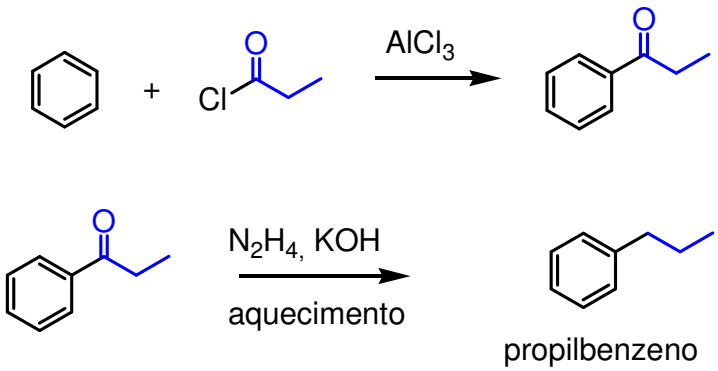


Figura 9.40

4.4- Efeito de um substituinte no anel aromático: sistemas aromáticos ativados e desativados à uma S.E.A..

Como discutimos anteriormente, as reações de S.E.A. acontecem mediante o ataque do **nucleófilo** (**anel aromático**) ao eletrófilo (espécie normalmente proveniente de catálise). Esta etapa é, na maioria das vezes a etapa que controla a velocidade da reação. Assim, ao trocarmos um átomo de hidrogênio do benzeno por um outro átomo (ou grupo de átomos) que tenha a capacidade de aumentar a densidade eletrônica do anel aromático (**grupo elétron-doador; GED**), haverá a melhora do nucleófilo e a ***reação será mais rápida***. Por outro lado, se trocarmos um átomo de hidrogênio do benzeno por um outro átomo (ou grupo de átomos) que tenha a capacidade de diminuir a densidade eletrônica do anel aromático (**grupo elétron-atrator; GEA**), haverá a piora do nucleófilo e ***a reação será mais lenta*** (figura 9.41).

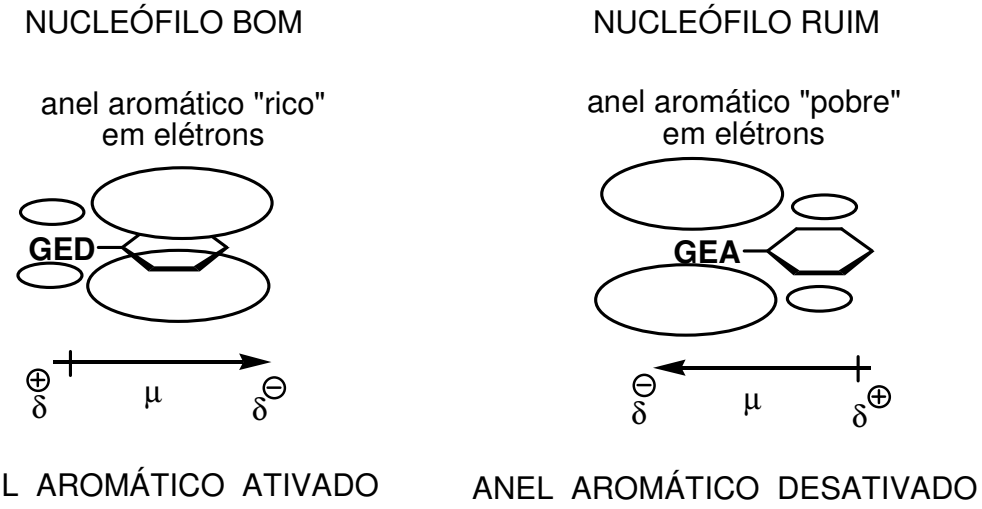


Figura 9.41

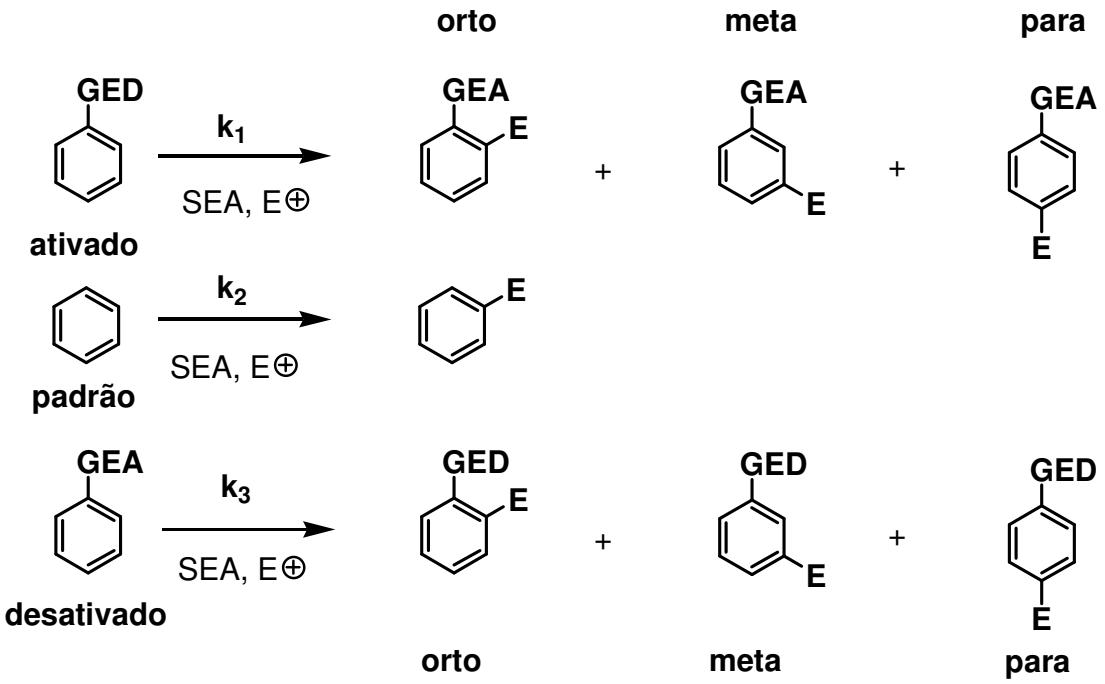
Na figura 9.42, mostramos exemplos do que acabamos de comentar, corroborado por cálculos computacionais feitos pelo autor. Nela temos a forma geométrica e a energia do **HOMO** do benzeno, do ânion benzila e a do cátion benzila, calculados por metodologia *ab inicio* RHF 321G(d). Podemos considerar que o $\mathbf{CH_2^-}$ no ânion benzila seja ***um forte*** **GED** que podemos

observar que realmente há ***um grande aumento da energia HOMO em relação ao benzeno***(torna-se menos negativo). Por outro lado, o **$CH2^+$** ***é um forte GEA e, como esperado, diminui muito a energia HOMO em relação ao benzeno*** (mais negativo, lembre que 1 eV = 21,27 Kcal/Mol).

ânion benzila	benzeno	cátion benzila
HOMO = -0,006eV	-0,338 eV	-0,545 eV

Figura 9.42

Na figura 9.43, mostramos que a influência do grupo que substitui o hidrogênio nas constantes de velocidades das reações via S.E.A ocorre em todas as posições (*orto, meta ou para,* figura 9.44). Entretanto, como veremos no próximo item, algumas posições são mais influenciadas que outras, no que decorre o que chamaremos de orientação *orto, meta ou para.*



GED = **g**rupo **e**létron-**d**oador; **GEA** = **g**rupo **e**létron-**a**trator

k = constante de velocidade : **$k_1 > k_2 > k_3$**

Figura 9.43

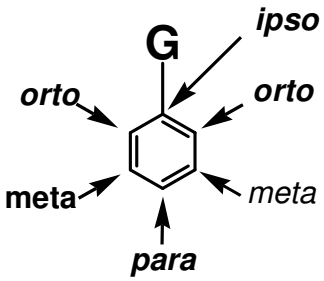


Figura 9.44

As eficiências relativas de grupos substituintes atuarem como GED ou GEA dependem da media entre os efeitos das suas eletronegatividades (efeito polar) e de suas habilidades de fazer ressonância com o anel aromático (doando ou recebendo elétrons deste anel). Vejamos por exemplo o caso do **grupo nitro** (NO_2, forte **GEA**) e do amino (NH_2, forte **GED**). Neste caso, ambos os grupos estão centrados no átomo de nitrogênio, não sendo e efeito polar o mais importante. Na verdade, o grupo nitro pode atuar como **aceptor de elétrons por ressonância**, devido a sua hibridação sp^2, como mostrado na figura 9.45, a seguir.

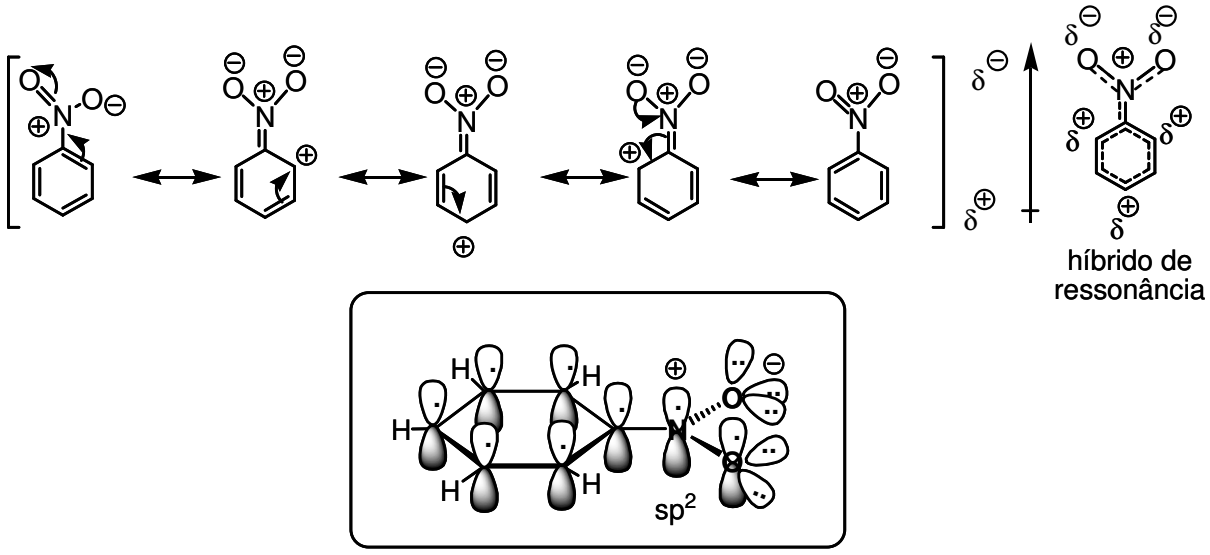


Figura 9.45

Por outro lado o **grupo amino**, onde há um nitrogênio sp^3 portando dois elétrons não ligados, pode aumentar a densidade eletrônica do anel aromático fazendo uso desta densidade eletrônica, como vemos na figura 9.46, a seguir. Mostramos na figura somente o híbrido de ressonância da anilina.

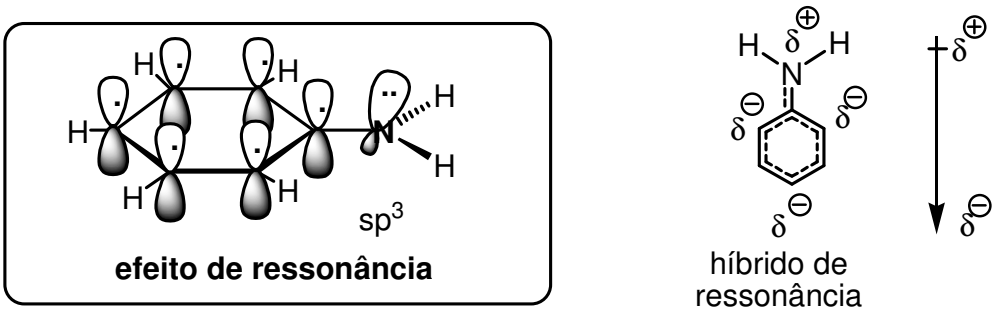


Figura 9.46

Entretanto, quando o nitrogênio do grupo amino está protonado, chamamos este de **grupo amínio** e este, devido à ausência do par de elétrons e também pelo fato de ter o nitrogênio positivo, é um forte **GEA**, devido ao forte efeito polar (figura 9.47).

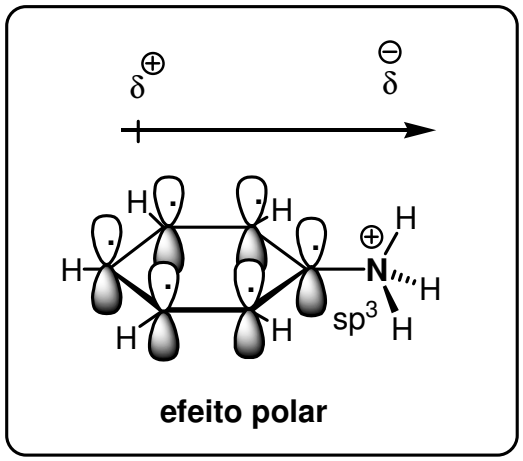


Figura 9.47

Na verdade, o efeito que um determinado grupo exerce no anel aromático é a média entre o **efeito polar** e o de **ressonância**. Esta média pode ser expressa em uma grandeza chamada de **parâmetro σ**. Não vamos tecer detalhes neste livro sobre a origem deste parâmetro,* mas devemos "guardar" que ***quanto mais positivo for o valor de σ mais GEA (mais desativa dor para SEA) ele será e quanto mais negativo for o valor de σ mais GED (mais ativador para SEA) ele será.*** Um grupo com um parâmetro σ = 0 indica que ele não é nem GEA nem GED. Vejamos abaixo, na tabela 9.1, valores de parâmetros σ de alguns átomos ou grupos de átomos. Cabe destacar que existem valores tabelados de s para mais de 600 átomos ou grupos de átomos! Estes valores evidenciam o que comentamos para as reações de Friedel-Crafts. Note que o valor de σ para o grupo metila (CH_3; σ = -0,17) corrobora que este é um GED e ativa a reação de SEA, conduzindo a polialquilações. Por outro lado, o valor de σ para o grupo acila ($COCH_3$, σ = +0,49) corrobora que este é desativante de anel para uma SEA.

Tabela 9.1

Grupo*	**σ**	**Grupo***	**σ**	**Grupo***	**σ**	**Grupo***	**σ**
$+N(CH_3)_3$	+0,82	CO_2CH_3	+0,45	F	+0,06	OCH_3	-0,28
NO_2	+0,78	I	+0,23	**H**	**0,00**	$-OCH_2CH_3$	-0,24
CN	+0,70	Br	+0,23	CH_3	-0,17	NH_2	-0,57
$COCH_3$	+0,49	Cl	+0,22	CH_2CH_3	-0,15	$N(CH_3)_2$	-0,63

** valores quando o grupo encontra-se na posição <u>para</u>.*

Cálculos computacionais baseados na teoria dos orbitais moleculares usando a metodologia semi-empírica AM1 foram efetuados pelo autor deste livro, para a avaliação da **energia HOMO** de alguns anéis aromáticos, mostrados abaixo. Note, que ***quanto maior a energia HOMO em relação ao benzeno (mais positiva) mais reativo é o anel aromático e quanto menor a energia HOMO em relação ao benzeno (mais negativo) menos reativo é o anel aromático.*** Cabe destacar, que este cálculo tem valor didático e cálculos em nível computacional mais elevado estão sendo efetuados e conduzirão a valores mais exatos.

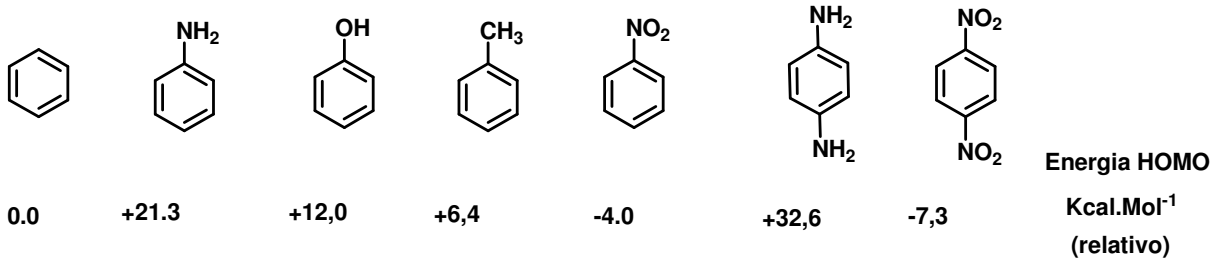


Figura 9.47

---

*para um tratamento mais detalhado deste parâmetro veja "ácidos e Bases em Química Orgânica", COSTA, PRR ;FERREIRA, VF ;ESTEVES, P; VASCONCELLOS, MLAA; editora Bookman, 2005, capítulo 4.

4.5-Efeito de um substituinte no anel aromático: orientações *orto*, *meta* e *para*.

Além de **ativar** e **desativar** o anel aromático para uma reação de substituição eletrofílica aromática, certos grupos tem a tendência de induzir a reação na posição ***orto*** e ***para*** e outros grupos tem a tendência de induzir a reação na posição ***meta***, como podemos ver exemplificados na figura 9.48.

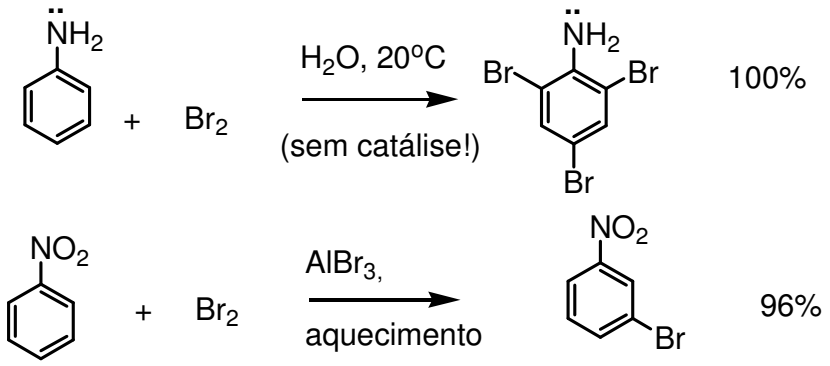


Figura 9.48

Vamos concentrar nossa explicação inicialmente utilizando a **teoria VB**, mostrada na representada na figura 9.49 e, baseado nela, vamos tentar explicar o porquê destes efeitos de orientação. Vamos considerar um grupo **G** ligado ao anel aromático, sem especificar (neste momento) se ele é um **GED** ou um **GEA**). Como discutimos anteriormente, as reações de S.E.A. passam via o ataque nucleofílico do anel aromático ao eletrófilo na **etapa controladora da velocidade (e.c.v.).** Vamos considerar os ataques competitivos do eletrófilo nas posições ***orto*** (primeiro ataque na parte de cima), ***meta*** (do meio) e ***para*** (o da parte inferior do quadro). Estes ataques são **competitivos**. Aquele que tiver o estado de transição de menor energia (menor energia de ativação), deverá ser o caminho que conduzirá mais rapidamente ao produto e conseqüentemente este será o produto principal. Cada complexo σ oriundo do ataque em *orto, meta* e *para* está mostrado no quadro a seguir, bem como as mais importantes formas canônicas.

Cabe destacar, observando as formas canônicas de cada ataque, as seguintes observações: Quando o ataque do eletrófilo ocorre na posição *orto* e *para* observamos a forma canônica **1**, com a carga positiva alocada na posição **ipso** (carbono ligado diretamente ao grupo G). Por outro lado, quando a reação ocorre na posição *meta*, nenhumas das formas canônicas escritas alocam a carga na posição *ipso*. Da mesma forma que no ataque em *orto*, o ataque na posição ***para* também leva a formação de uma forma canônica que aloca a carga positiva na posição ipso**, a estrutura **8**. Segundo a teoria VB, estas estruturas canônicas fazem toda a diferença!

MECANISMO GERAL

PRIMEIRA ETAPA DO MECANISMO(**ETAPA LENTA**): ATAQUE DO ANEL AROMÁTICO NA ESPÉCIE ELETROFÍLICA E ROMPIMENTO DA AROMATICIDADE.

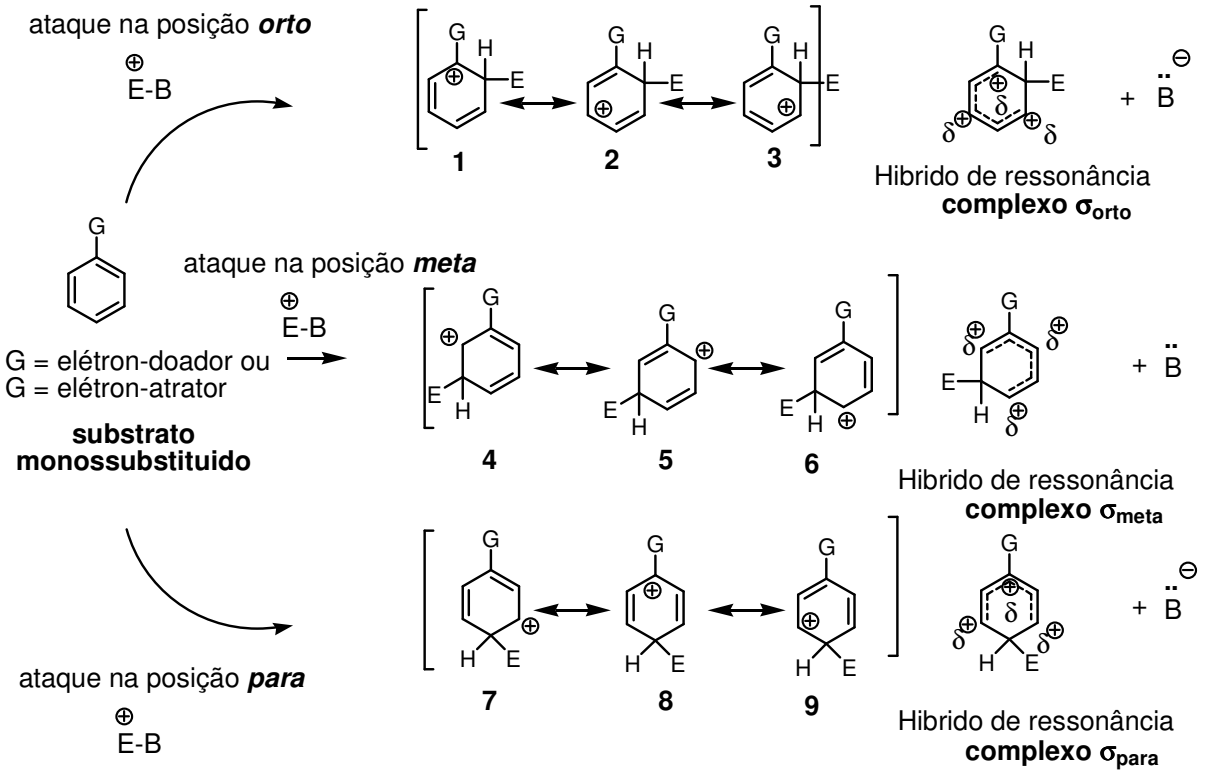


Figura 9.49

Quando um grupo é **GED**, ele **estabilizará mais** as formas canônicas que colocam as cargas na posição mais perto do grupo (que é a posição *ipso*). ***Por isto, o ataque nas posições orto e para são mais favoráveis quando temos grupos elétrons-doadores.*** Por outro lado, **GEA desestabilizam muito** (aumentam a energia) dos **complexos σ** que possuem formas canônicas com carga positiva alocada muito perto destes grupos (na posição *ipso*). Assim, os **GEA** aumentam muito a energia de ativação necessária para o ataque nas posições *orto* e *para*, desfavorecendo muito estas posições. Conseqüentemente, o ataque do eletrófilo na posição meta fica "menos prejudicado" pois no complexo σ correspondente ao ataque nesta posição não há cargas positivas muito perto do GEA. Assim, ***GEA induzem na maior parte das vezes (mas não sempre) o ataque na posição meta.***

Durante a escrita deste texto, fizemos cálculos computacionais simples, baseados em **teoria dos orbitais moleculares**, usando a metodologia "Austin Model 1" (AM1), objetivando mostrar com detalhes que ***as teorias VB e MO são na maior parte das vezes sinérgicas com os fatos experimentais***. Fizemos cálculos sobre a cloração da anilina **1** (um aromático ativado), que pode reagir nas posições ***orto***, oriundos de um complexo σ **2** , ***meta***, oriundos de um complexo σ **3** , e ***para*** oriundos de um complexo σ **4** (figura 9.50). Fizemos também cálculos da cloração do nitrobenzeno **5**, este também podendo reagir com o cloro nas posições

competitivas *orto, meta* e *para*, oriundo respectivamente dos complexos σ **6**, **7** e **8** (figura 9.50). Mostramos na tabela 2 a seguir, os resultados das energias obtidas nestes cálculos. Cabe destacar, que este cálculo tem o objetivo didático e podem sofrer alterações se forem

ANILINA 1	0,03247329	20,38
Complexo σ *orto*-cloro: **2**	0,29190476	183,17
Complexo σ *meta*-cloro: **3**	0,33244857	208,61
Complexo σ *para*-cloro: **4**	0,28870228	181,16

feitos usando metodologias computacionais mais sofisticadas (e de maior gasto de tempo computacional!)

1 **2** **3** **4**

5 **6** **7** **8**

Figura 9.50

Tabela 2

SUBSTÂNCIA (molécula ou cátion) $+\Delta H_{formação}$ (Hartree*) $+\Delta H_{formação}$ (**Kcal. Mol^{-1}**) **

NITROBENZENO 5	0,04006639	25,14
Complexo σ *orto*-cloro: **6**	0,37587676	235,86
Complexo σ *meta*-cloro: **7**	0,36979670	232,05
Complexo σ *para*-cloro: **8**	0,37687162	236,49

* 1 Hartree = 627,503 Kcal.Mol^{-1}. ** cálculos efetuados na metodologia semi-empírica AM1, inclusos no programa Gaussian 98.

Os valores das energias necessárias para o substrato (anilina ou nitrobenzeno) alcançarem o complexo σ estão expostos em forma de gráficos. No primeiro gráfico temos as energias para a anilina **1** atingir o complexo σ **2**, **3** e **4**; ***sendo estes caminhos competitivos.***

Cabe destacar, que uma vez estando à energia dos **intermediários** (complexos σ) muito próximas dos correspondentes **estados de transição**, consideramos uma aproximação confiável, supor que a **energia de ativação** é muito próxima dos valores mostrados no gráfico. Esta aproximação está baseada no **postulado de Hammond**.

Note que os cálculos computacionais baseados na teoria dos orbitais moleculares, corroboram as análises efetuadas usando formas canônicas, sendo esta baseada na teoria da ligação de valência. As duas teorias explicam o fato que a anilina reage mais rapidamente nas posições **orto** e **para**, pois os correspondentes complexos σ são atingidos com ***menos energia*** (figura 9.51).

Consequentemente, explica também que o **nitrobenzeno** gasta muito mais energia para alcançar os complexos σ tanto em *orto, meta* e em *para*, mais despende ***um pouco menos de energia*** para alcançar o complexo σ, quando o ataque ocorre ***na posição meta***, sendo o grupo nitro um grupo meta orientador (figura 9.52).

Por outro lado, nos átomos do mesmo período do carbono, que possuem elétrons não ligados, como N,O,F, a interação de ressonância com o carbono é bem mais forte.

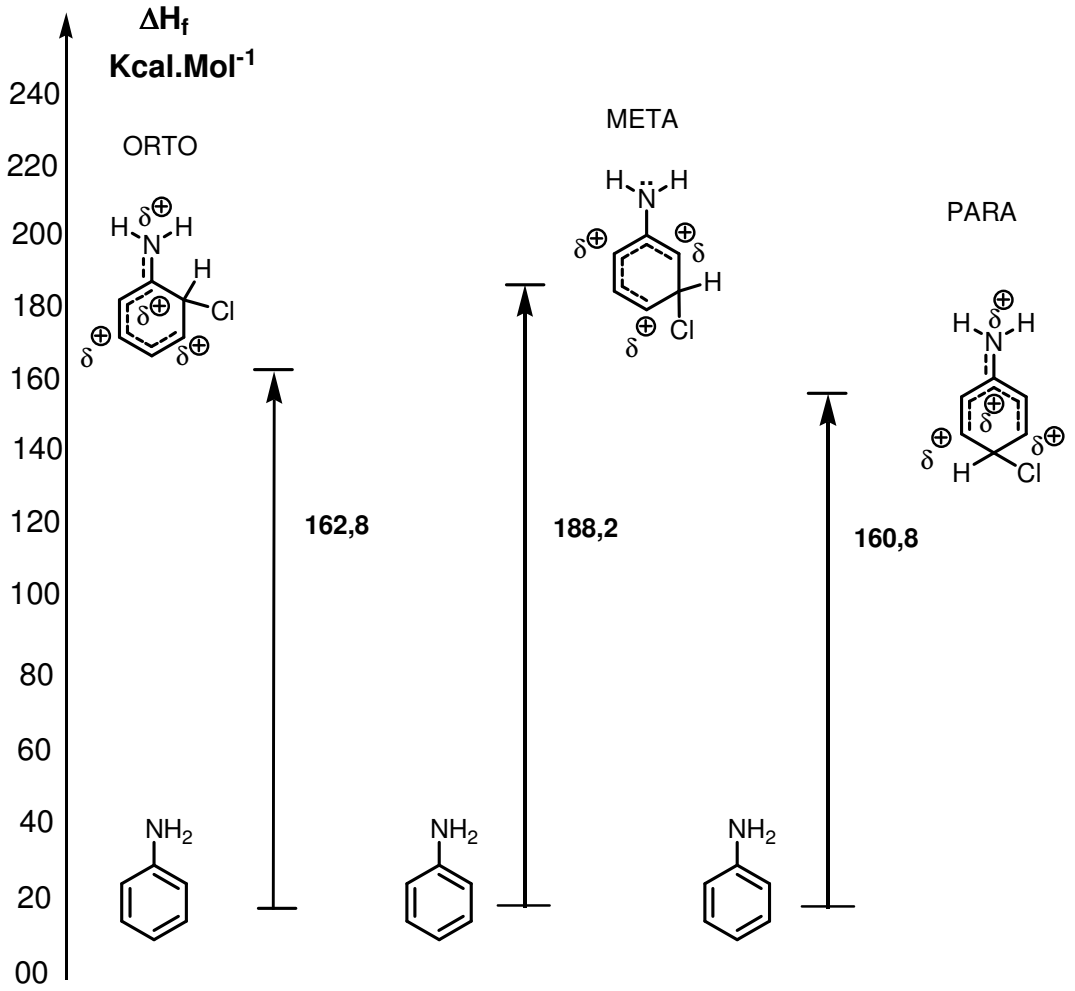


Figura 9.51

No gráfico seguinte, mostramos as energias para o **nitrobenzeno** alcançar os seus possíveis complexos σ.

A primeira evidência que notamos ao compararmos os valores de energias dos dois gráficos anteriores é que todos os valores de energia necessários para a anilina **1** chegar a energia dos complexos σ são **menores** do que os do nitrobenzeno **5**. Isto corrobora o fato que o ***grupo amino ativa o anel aromático para uma reação de SEA, quanto que o grupo nitro desativa o anel aromático para a mesma classe de reações***.

Estes cálculos também evidenciam que a energia para a obtenção do complexo σ meta **7** necessita de um ***pouco menos de energia*** do que os correspondentes **6** e **8**, explicando o porquê do grupo desativante **nitro** ser um **meta orientador**.

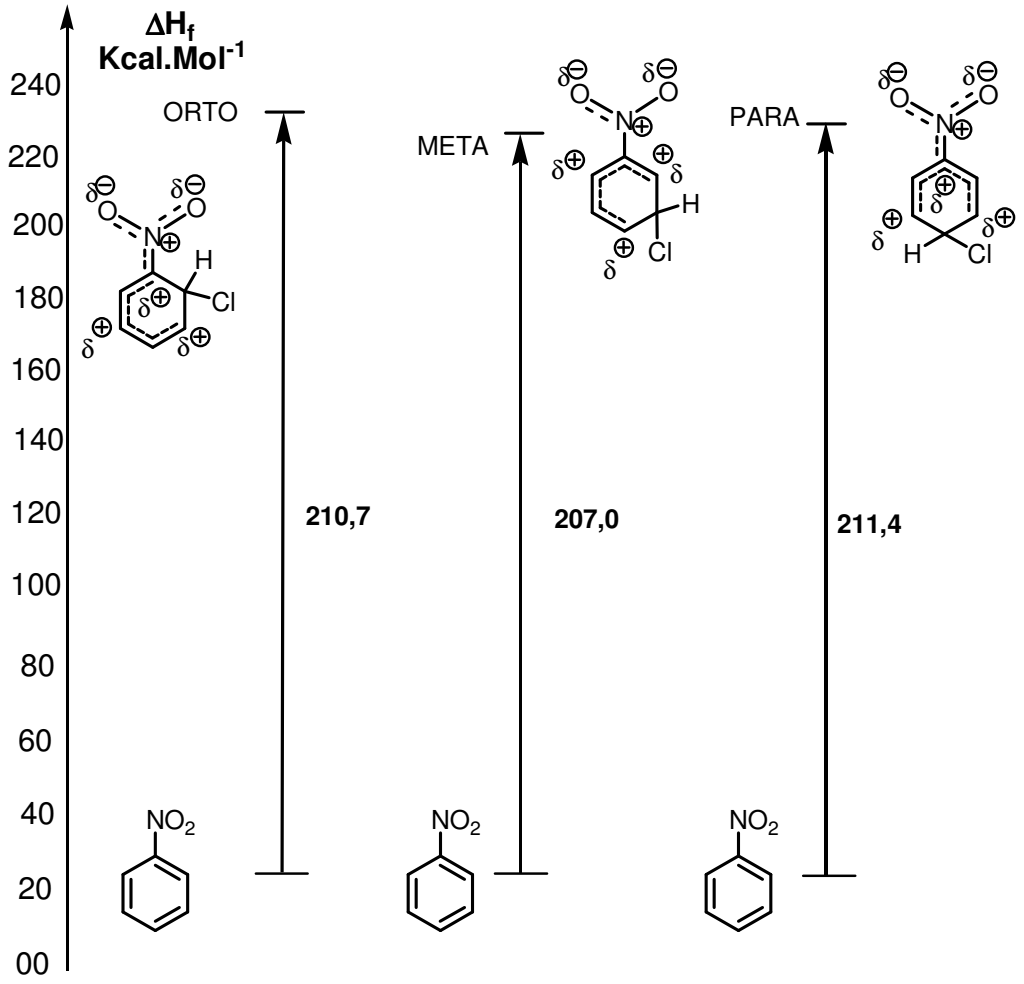


Figura 9.52

Entretanto, temos que considerar alguns casos que escapam desta generalização, que considera **grupos desativantes** são **meta orientadores**. Vejamos o exemplo da figura 9.53.

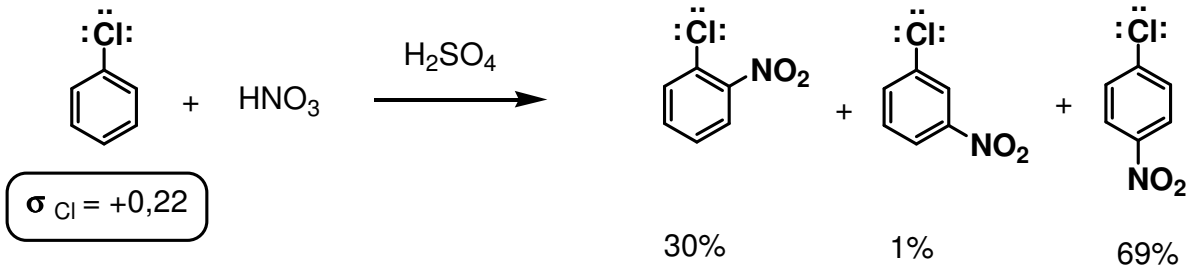
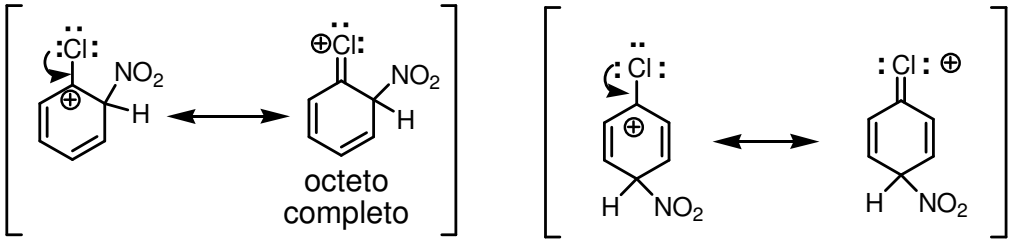


Figura 9.53

Note, que mesmo o átomo de cloro seja mais eletronegativo que o átomo de carbono (EnCl=3.5 e EnC=2.5, efeito polar) e este seja um grupo **desativa dor** (**GEA**) ele induz a reação de nitração principalmente nas posições **orto** e **para**. Isto acontece devido à possibilidade de interação de ressonância pequena entre os elétrons não ligados do cloro com

o carbono positivo das formas canônicas **1** e **8** das posições orto e para respectivamente. Assim, o ***átomo de cloro é elétron retirador***, sendo **desativador** do anel aromático, devido ao forte **efeito polar**, mas **orto** e **para** ativador, devido ao fraco (mas não nulo) efeito de ressonância. O motivo do efeito de ressonância ser fraco (mas não nulo, figura 9.54) é o tamanho muito grande do átomo de cloro (3º período da tabela periódica), interagindo com eficiência moderada com o átomo de carbono.



1 **8**

Figura 9.54

Na figura 9.55, mostramos os resultados **cargas atômicas** em cada átomo, que foram calculadas para o **cátion benzila** (esquerda) e **o ânion benzila** (direita). Estes cálculos foram feitos baseados na teoria MO, no nível *ab inicio* RHF 321-G(d).

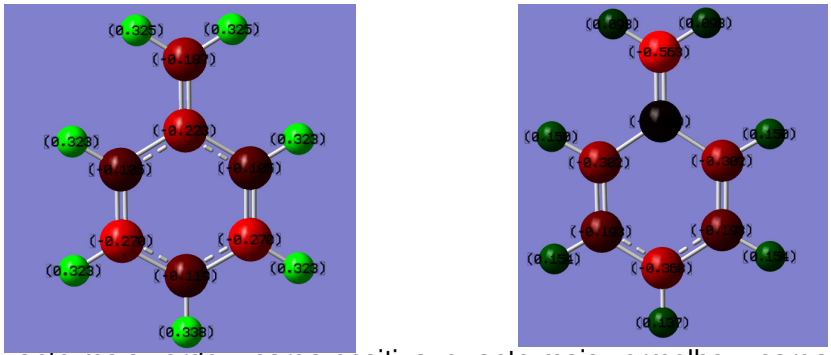


Figura 9.55. Quanto mais verde = carga positiva; quanto mais vermelho = carga negativa.

Note que no **cátion benzila** (figura 9.55 a esquerda), os carbonos *meta* são os mais densos em elétrons (mais vermelhos) que os das posições *orto* e *para* (menos vermelhos). Estes dados estão de acordo com a maior reatividade para a posição *meta* quando temos substituintes elétron-atratores (**GEA**). No caso do **ânion benzila** (figura 9.55 a direita) as posições mais avermelhadas (negativas) são o carbono benzílico, e as posições *orto* e *para*, sendo a posição *para* a mais carregada negativamente dentro do anel aromático, de acordo com a orientação *orto* e para para substituíntes **GED**. ***O que queremos enfatizar aqui, é que as duas teorias VB & MO, tendem a ser sinérgicas nas explicações dos fatos e dificilmente entram em conflito.***

Exercício Propostos:

(1) Tente explicar que, mesmo sendo o átomo mais eletronegativo da tabela periódica, o flúor não ativa nem desativa o anel aromático (**σ**= 0.006!)
(2) Porque o grupo amino (NH_2) é mais ativador que o grupo metoxila (OCH_3).
(3) Escreva as formas canônicas do ânion benzila e seu correspondente hibrido de ressonância e veja se as posições mais negativas realmente coincidem com os obtidos na figura 9.55(a direita).

4.6- Efeito de mais de um substituinte no anel aromático na SEA.

Na maioria dos sistemas aromáticos encontrados nos **produtos naturais** ou em **fármacos** sintéticos, mais de um substituinte está alocado no benzeno. Para tentarmos avaliar a posição que um dado reagente vai se ligar nestes tipos de anéis polissubstituídos, usamos a seguinte regra:
1- Caso tenhamos no anel aromático, um **grupo ativante** e um **desativante**, o que domina a orientação é o **grupo ativante**.
2- No caso de dois (ou mais) **grupos ativadores** estarem presentes, o grupo **mais ativante** domina a orientação.
3- Se observarmos no anel aromático **dois grupos desativadores**, o que for **menos desativa dor** domina a orientação. Podemos (e devemos) usar os valores de σ. ***Quanto mais positivo é o valor de σ, mais desativa dor e quanto mais negativo o valor de σ, mais ativador.*** Tenha muita atenção com a ***simetria do anel aromático***, pois posições aparentemente diferentes, podem ser idênticas.

Exercício resolvido: diga qual a posição mais provável de reação de monobromação dos seguintes sistemas aromáticos mostrados na figura 9.56. Mostra o produto que deva ser o preferencial.

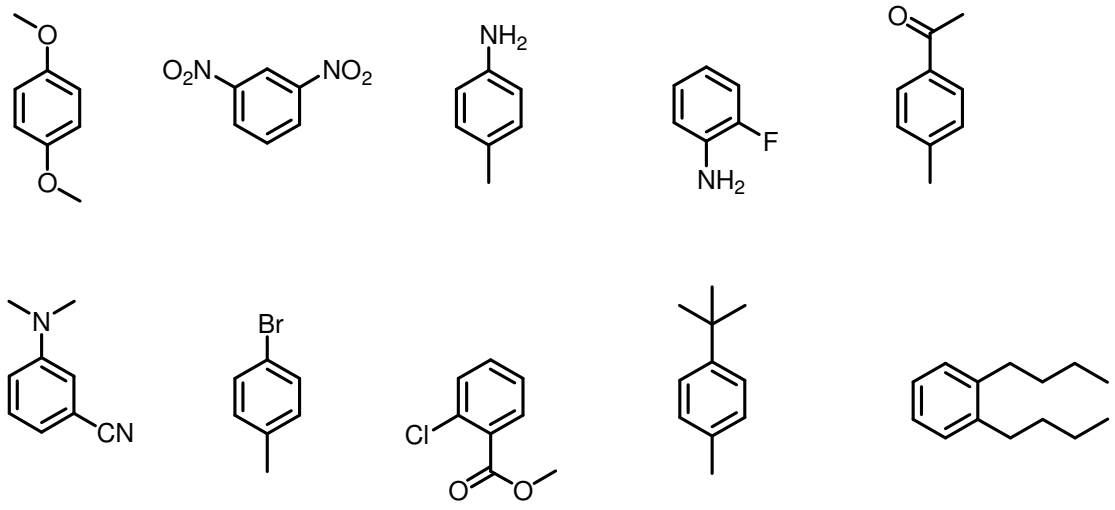
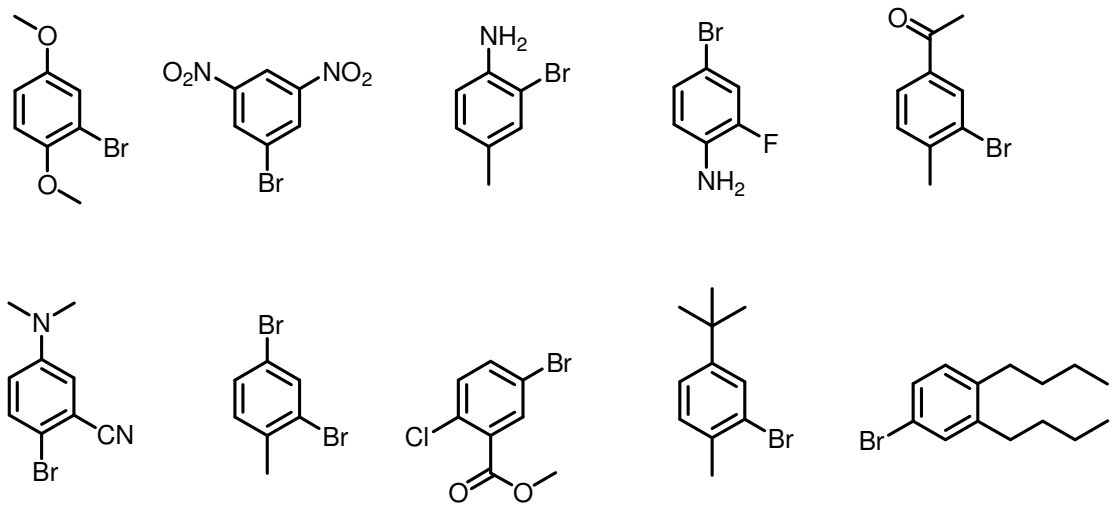


Figura 9.56

Resposta:



4.7 Anéis diferentes de benzenos substituídos.

Outros anéis diferentes do benzeno e seus análogos substituídos também apresentam o fenômeno da aromaticidade e reagem mediante substituição eletrofílica aromática.
Como descrito anteriormente, cálculos computacionais baseados na **teoria dos orbitais moleculares** usando a metodologia semi-empírica AM1 foram efetuados pelo autor deste livro, para a avaliação da **energia HOMO** de alguns anéis aromáticos, mostrados na figura 9.57. Note, que quanto maior a energia HOMO em relação ao benzeno (mais positiva) mais reativo é o anel aromático e quanto menor a energia HOMO em relação ao benzeno (mais negativo) menos reativo é o anel aromático. Estes cálculos têm valor didático e cálculos em nível computacional mais elevado conduzirão a valores mais exatos.

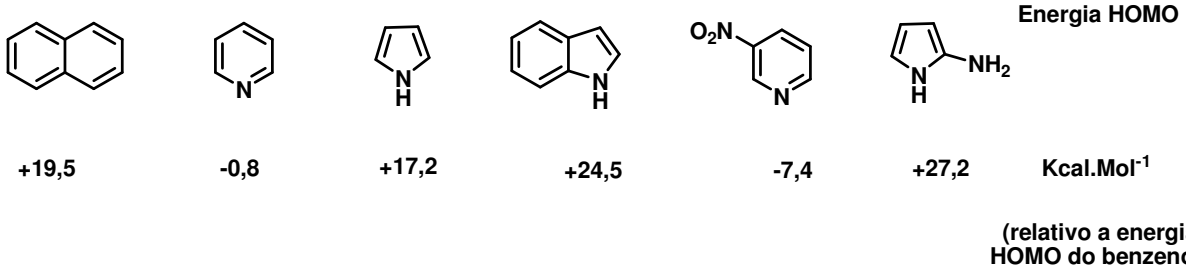


Figura 9.57

O **naftaleno** é um anel bicíclico com 10 elétrons no sistema π e reage com os mesmos tipos de eletrófilos que o benzeno. Percebe-se, entretanto, que as reações no naftaleno são mais rápidas que as no benzeno, não necessitando de catálise em alguns casos, como exemplificado na figura 9.58.

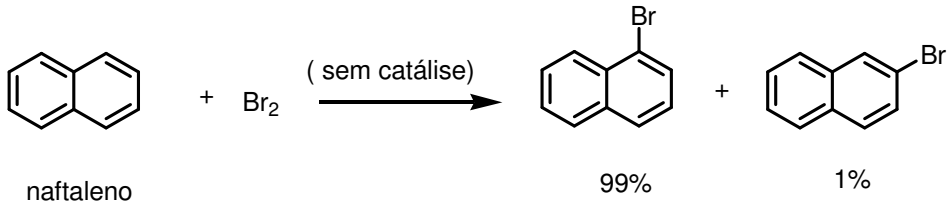
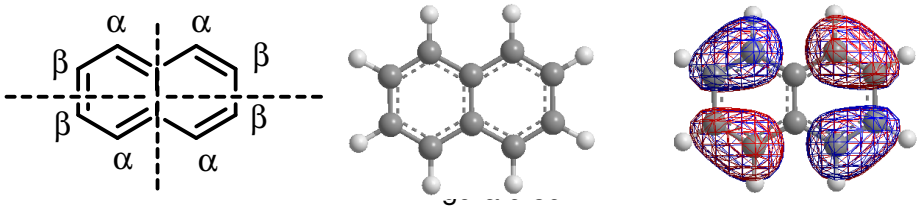


Figura 9.58

Uma explicação para esta ativação relativa está na ***maior energia HOMO do naftaleno em relação ao benzeno***, como mostramos anteriormente. Observem, que devido a **simetria** do naftaleno, somente duas posições diferentes no seu anel são existentes, sendo elas chamadas de posição α e β (ou 1 e 2 respectivamente)

simetria **naftaleno** **HOMO**



Podemos notar (figura 9.59) que a densidade eletrônica está mais deslocada para a posição α do que a posição β, o que explica, pela **teoria dos orbitais moleculares de fronteira** (FMO) a maior proporção de produto α substituído.

Uma outra explicação para a α orientação do benzeno está baseada na **teoria VB**. Note, que a reação de bromação (como um exemplo, mas podem ser outras SEA) na posição a do benzeno conduz a uma forma canônica **1**. Podemos escrever a partir de **1** a forma canônica **2**. Estas duas formas canônicas têm grande importância ao **complexo σ** desta reação, pois em ambas, ***um dos anéis aromáticos é mantido "intacto" o que torna o complexo σ especialmente estável*** . Entretanto, quando o ataque ocorre na posição β, somente uma forma canônica 3 pode ser escrita, com a manutenção de um dos anéis aromáticos intacto. Assim, o complexo σ oriundo do ataque na posição α do naftaleno é mais estável que o oriundo do ataque em β, explicando a α seletividade das substituições eletrofílica aromáticas (figura 9.60).

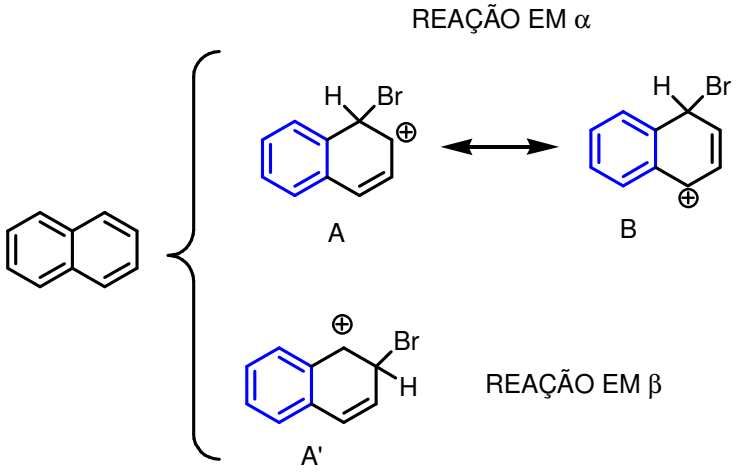
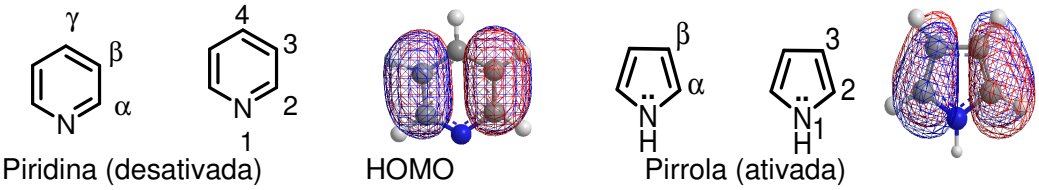


Figura 9.60

A **piridina** é um heterociclo aromático desativado para a **SEA**, pois ***a energia HOMO é de energia menor que a do benzeno***. Por outro lado, a **pirrola** é um heterociclo aromático ativado, pois a ***sua energia HOMO é maior que a do benzeno***. Observando a densidade eletrônica no HOMO da piridina, notamos uma concentração de carga um pouco maior na posição β (ou carbono 3) sendo esta a mais reativa das posições. Entretanto, na pirrola, A estrutura do HOMO evidencia maior densidade eletrônica no carbono α (ou carbono 2), sendo esta posição mais reativa para a SEA.

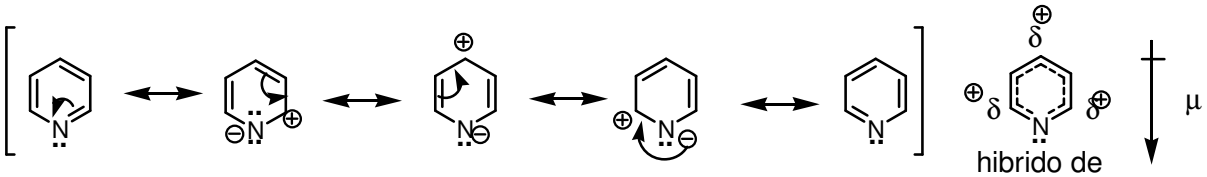


Piridina (desativada) HOMO Pirrola (ativada)

Exercício resolvido:

(1) Escreva estruturas canônicas para a piridina e a pirrola e tente explicar pela teoria VB, porque a piridina é desativada e a pirrola é ativada, para uma reação de SEA.

Resposta (figura 9.61) **:** (o texto é por sua conta)



hibrido de ressonância

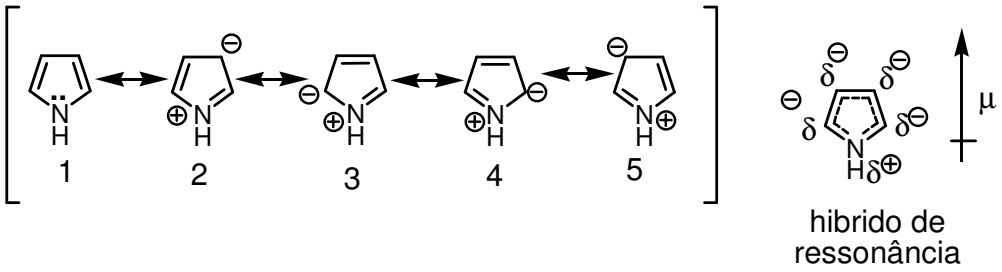


Figura 9.61

Exercício proposto: escreva estruturas canônicas para a piridina e a pirrola e tente explicar pela teoria VB, porque a piridina reage preferencialmente na posição 3 e a pirrola na posição 2.

Um outro anel aromático muito importante, presente em muitos produtos naturais e fármacos é o Indol. Este á mais ativado que o benzeno (veja sua energia HOMO, mostrada anteriormente, na figura 9.57) e tem neste ***HOMO uma maior densidade de carga na posição β,*** sendo esta mais reativa que a α.

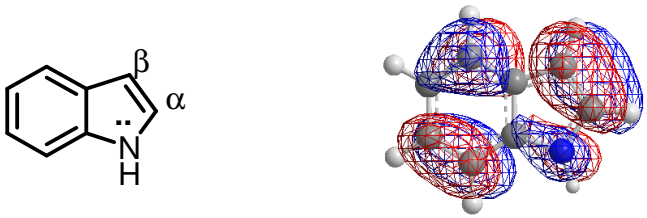


Figura 9.62

Exercício proposto: Uma análise VB para a maior reatividade na posição a está baseada exatamente nos argumentos discorridos para a maior reatividade a do naftaleno. Releia e tente entender sozinho, baseado na figura 9.63 e o desenho e discussão do naftaleno (figura 9.60). Escreva com detalhes o que você entendeu.

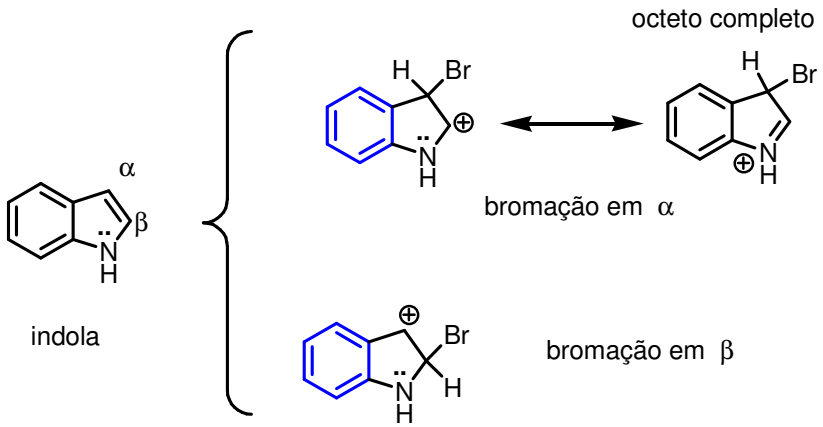


Figura 9.63

4.8-Aplicações sintéticas.

Um exemplo clássico sobre estratégias sintéticas de preparação de compostos aromáticos é a síntese quimiosseletiva da *p*-nitroanilina, a partir da anilina. Será que podemos preparar diretamente a *p*-nitroanilina via a nitração da anilina?

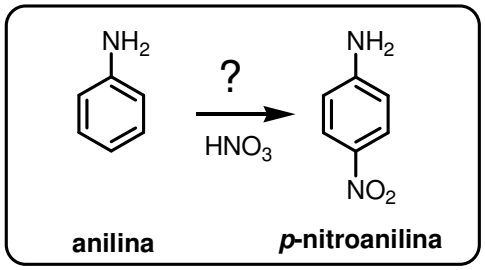


Figura 9.64

Realmente esta rota sintética é enganosamente atraente, uma vez que o grupo amino é forte orto e para orientador. Entretanto a resposta é: não! A reação de nitração da anilina é extremamente lenta (figura 9.65), e conduz em baixíssimos rendimentos ao produto meta e não a mistura *orto* e *para*!

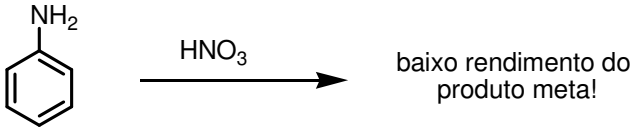


Figura 9.65

Devido à relativa ***basicidade do grupo amina na anilina***, o átomo de nitrogênio é imediatamente protonado ao correspondente **grupo amínio** (figura 9.66), sendo este último ***um forte desativa dor e orientador meta***.

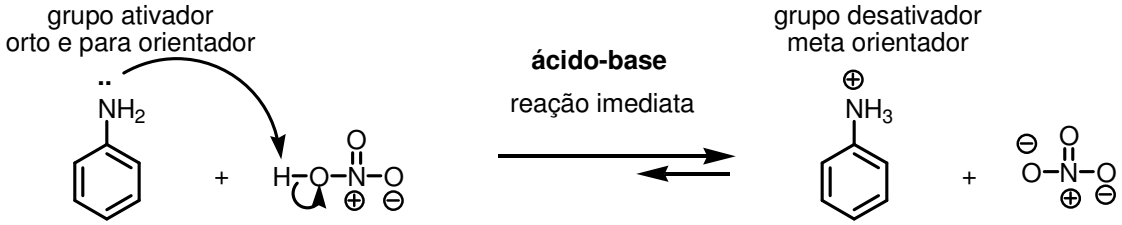


Figura 9.66

Para evitar este problema, usamos como estratégia sintética a "proteção" da basicidade da anilina, transformando este grupo funcional em um grupo amida, reagindo com **anidrido acético** em diclorometano como solvente (figura 6.67). O átomo do nitrogênio na acetanilida é muito menos básico que no grupo amino. Isto ocorre devido a participação muito forte da forma canônica **2** (escrita em seguida) ao híbrido de ressonância. Esta participação é decorrente da

alta eletronegatividade do oxigênio. Note, que ***no híbrido temos uma carga parcial positiva no átomo de nitrogênio, diminuindo muito sua densidade eletrônica e conseqüentemente, sua basicidade.***

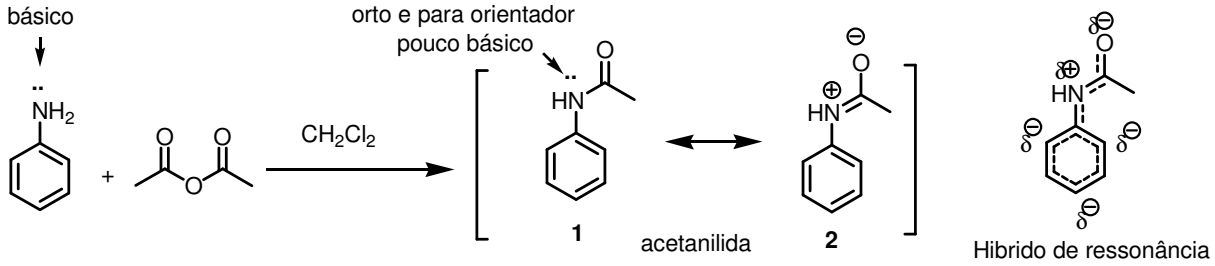


Figura 9.67

Após a acetilação da anilina, seguimos com a nitração da acetanilida. A o grupo **acetamida** na acetanilida é um fraco orto e para orientador e ativador, podendo ser nitrado em ácido nítrico a baixa temperatura, fornecendo uma mistura de 77% de produto para e 23% de produto orto. Estes, devido as diferentes propriedades polares, podem ser facilmente separadas por **cromatografia em coluna**, e assim obtemos o produto *p*-nitroacetanilida em bom rendimento. Por último, esta pode ser subseqüentemente hidrolisada ao produto "alvo" final. A seqüência sintética total está mostrada na figura 9.68.

Não é o objetivo deste texto "guardar" muitas reações, sendo, na nossa concepção, mais importante à compreensão dos fundamentos da química orgânica. Entretanto, algumas reações são importantes de serem apresentadas, que podem conduzir a resolução prática de vários problemas sintéticos. A primeira é a possibilidade da redução do grupo funcional **nitro** de aromáticos em **amino**, pelo uso de **sais de estanho^{+2}**. A segunda é a possibilidade de substituir o grupo amino por vários outros, via a formação do **sal de diazônio**. Vejamos como estas duas reações podem resolver problemas sintéticos, que seriam impossíveis sem esta estratégia.

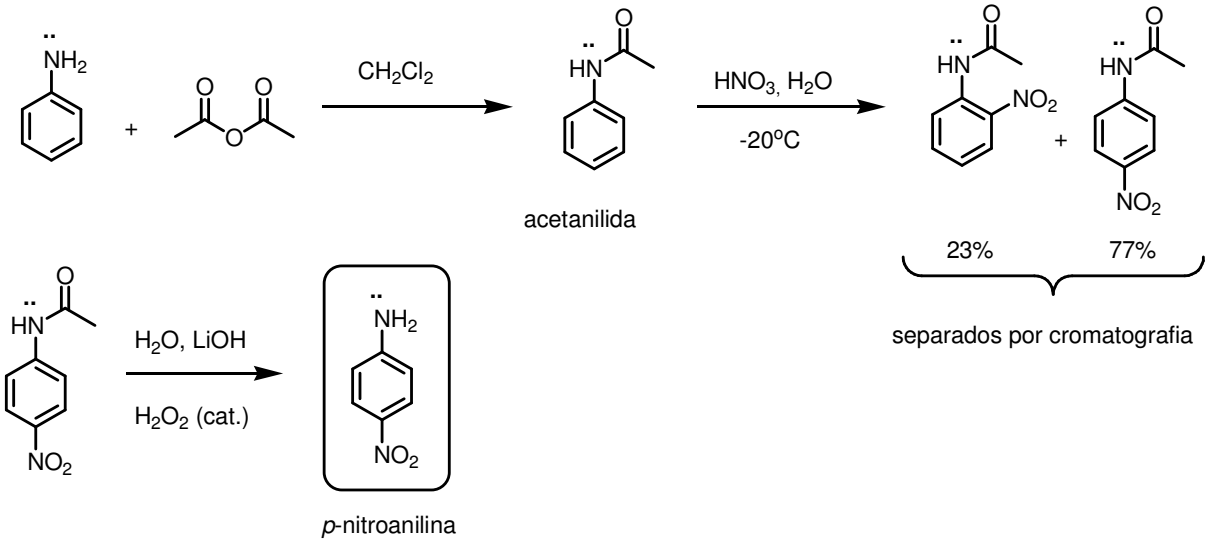


Figura 9.68

Exercícios resolvidos: Proponha uma síntese regiosseletiva para o *m*-bromoclorobenzeno.

Resposta:

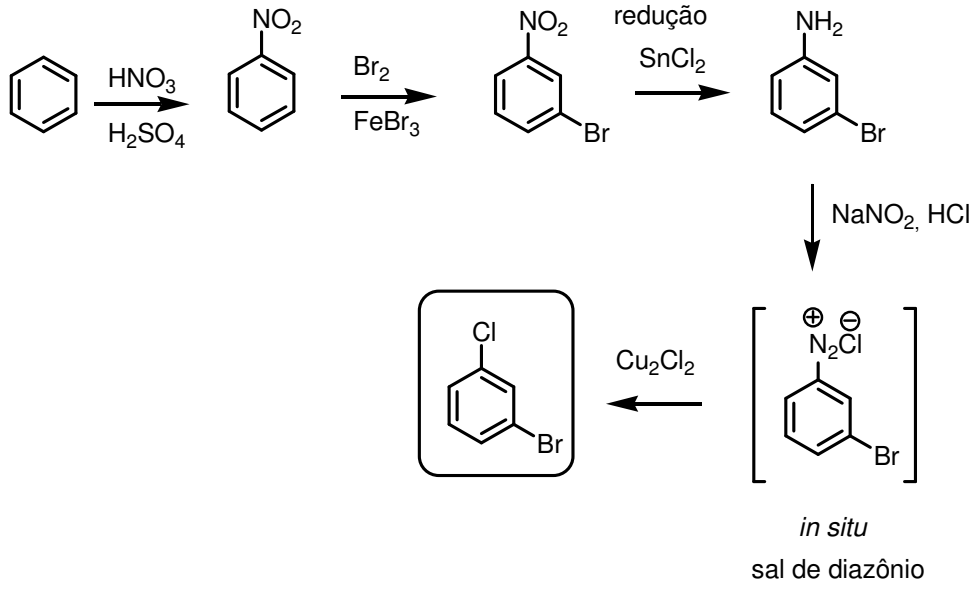


Figura 9.69

comentário do exercício: note, que os grupos Cl e Br são orto e para orientadores, pois eles têm elétrons não ligados. Assim, nem a cloração do bromobenzeno, nem a bromação do clorobenzeno, conduziriam regiosseletivamente ao produto desejado. Entretanto, conhecendo as duas reações que apresentamos agora o trabalho fica possível, pois o grupo nitro, que é um forte meta orientador, é introduzido no anel aromático como um cloro "mascarado". Ele induz a bromação em meta e depois é transformado em cloro, mediante as duas reações apresentadas (redução e troca do amino→ Cl. Pesquise em outros livros ou na Internet o mecanismo de

preparação do sal de diazônio. Os sais de diazônio podem ser transformados em outros grupos funcionais, o que aumenta o potencial sintético desta metodologia (figura 9.70).

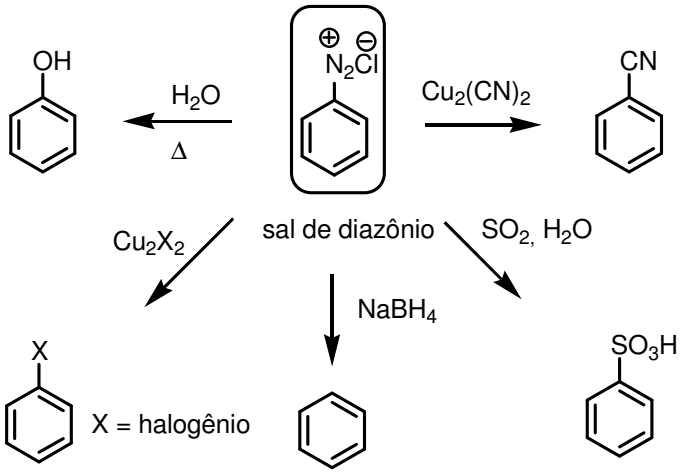


Figura 9.70

Exercícios propostos: Proponha uma síntese quimiosseletiva para a 4-nitrobenzonitrila.

Outra reação que amplia nossas possibilidades sintéticas é a oxidação que ocorre em uma metila aromática ao ácido carboxílico correspondente, pelo uso de dicromato de potássio em meio ácido ($K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4). Vejam uma aplicação no exercício resolvido a seguir.

Exercício resolvido: escrevam uma síntese regiosseletiva para o ácido *o*-nitrobenzoico.
Resposta:

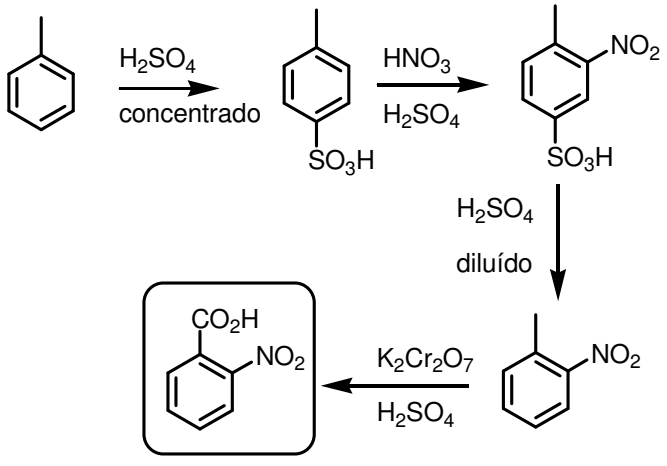
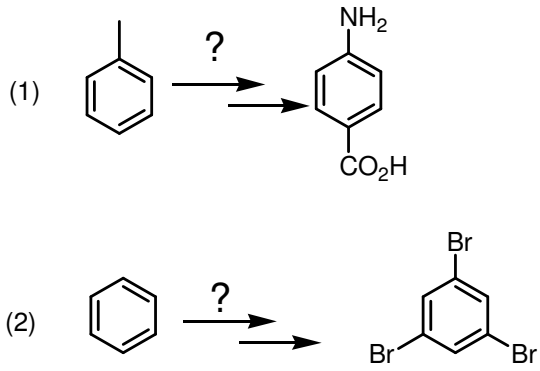


Figura 9.71

comentário do exercício(figura 9.71): A estratégia mostrada está baseada em dois pontos centrais: (1) a reversibilidade da reação de sulfonação (em meio concentrado → sulfonação e

em meio diluído → dessulfonação). (2) podemos tranformar a metila do tolueno em ácido benzóico. Assim, partimos da sulfonação do tolueno, que ocorre preferencialmente na posição *para*. Uma nitração será agora altamente seletiva na posição *orto* da metila (mais ativante), pois a posição *para* está ocupada. A dessulfonação em meio ácido diluído e a subseqüente oxidação de $CH_3 \rightarrow CO_2H$ finaliza este exemplo.

Exercício proposto: escreva uma síntese regiosseletiva para cada problema mostrado na figura 9.72. Várias etapas de síntese podem ser usadas.



ALGUMAS QUESTÕES ELABORADAS PELO AUTOR E JÁ APLICADAS EM PROVAS DE QUÍMICA ORGÂNICA 1.

PRIMEIRO MÓDULO: QUESTÕES REFERENTES AOS CAPÍTULOS 1, 2, 3, 4 & 5.

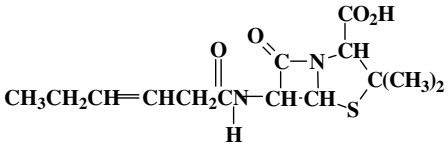
Questão única (10.0 Pontos)

A Penicilina F **(1)** é produzida comercialmente por isolamento de cultura de cepas mutantes de *penicillium chrysogenum.* Em relação à Penicilina F e a Procaína **(2)**, mostre o que se pede:

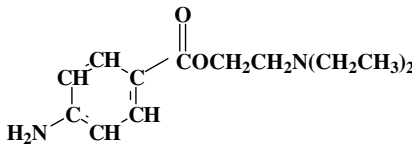
1- Hibridação em todos os átomos de C, N, O, S.
2- Descrição de todos os tipos de ligações químicas covalentes envolvidas.
3- Reconhecimento de todos os grupos funcionais destas moléculas.
4- Represente-as em fórmula de traço e de linha.
5- Marcar os elétrons **n** nos átomos de N, O e S.
6- Assinalar os ***vetores momento dipolar***, para cada ligação covalente.
7- Escrever as estruturas de ressonância (quando houver), para os grupos funcionais.
8- Indicar os centros que são ácidos e bases de Brosted-Lowry.
9- Indicar os centros que são ácidos e bases de Lewis.

A penicilina F **(1)** é administrada na forma de um carboxilato de sódio ou carboxilato de procaína **(2).**

10- Qual o átomo de nitrogênio na procaína **(2)** que é o mais básico? Por quê?
11- Escreva a equação ácido-base, para a reação do NaOH e da procaína **(2)**, com a penicilina F **(1)** , indicando o fluxo de elétrons.
12- Para que lado está deslocado o equilíbrio reacional? Por quê?
13- Na forma carboxilato, a penicilina F **(1)** é mais hidrossolúvel que na forma neutra. Por quê?
14- Quais entre as bases abaixo, poderiam desprotonar o grupo ácido carboxílico da penicilina F: H_2O, $NaHCO_3$, NH_3, Metanol. Mostre os equilíbrios que se formam e calcule a constante de equilíbrio (Kc).



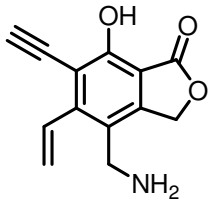
(1)
Penicilina F



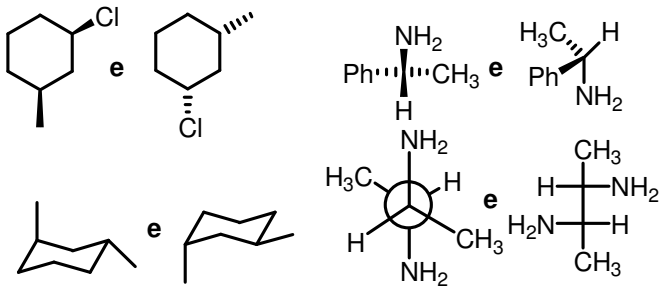
(2)
Procaína

Questão (4.0 Pontos): para molécula abaixo, faça o que se pede:

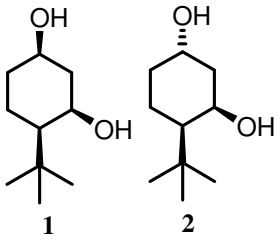
a) Qual a sua fórmula molecular?
b) Desenhe tridimensionalmente, com os orbitais atômicos (para sistemas □).
c) Assinale todas as hibridizações de cada átomo (fora os hidrogênios) e o tipo de ligações químicas envolvidas.
d) Escreva as estruturas de ressonância existentes.
e) Coloquem em ordem crescente de acidez, todos os hidrogênios na molécula.
f) Monte um equilíbrio Ácido-Base do NaOH. e diga para que lado está deslocado o equilíbrio químico.
g) Monte um equilíbrio Ácido-Base com CH_3CO_2H. e diga para que lado está deslocado o equilíbrio químico.



Questão (2.0 pontos): Classifique cada par de substâncias abaixo dando sua relação estereoquímica (enantiômeros, diastereoisômeros, isômeros conformacionais) ou estruturas iguais. Dê a nomenclatura R/S, *cis*/*trans*, para cada substância.

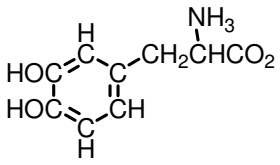


Questão (2.0 pontos): Observamos experimentalmente, por análise espectroscópica, a existência de uma ponte de hidrogênio ***intramolecular*** no diol **1**. Entretanto, não observamos este tipo de ponte de Hidrogênio no diol **2**. Explique (Desenhe as moléculas tridimensionalmente).



Questão (6.0 Pontos): A L-dopa (**1**) é um dos medicamentos mais eficientes para o tratamento da doença de Parkinson. Para esta substância, escreva o que se pede:

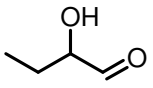
a) Escreva em estruturas de Lewis e de linha.
b) Calcule a carga formal nos átomos de N e O.
c) Escreva as estruturas de ressonância para os grupos carboxilato e fenol.
d) Desenhe **1** tridimensionalmente (indique a geometria).
e) Indique os tipos de ligações químicas envolvidas na molécula.
f) Mostre os vetores momento dipolar (μ).
g) Quais os tipos de forças intermoleculares existem e quais são as mais fortes, nesta substância?
h) Você esperaria que **1** fosse solúvel em água? E em hexano?
i) Classifique os grupos funcionais.



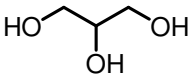
1

Questão (2.0 pontos): Explique, pela teoria dos orbitais moleculares, o porquê da molécula de Li_2 existir (gás, Energia de ligação = 101 KJ/Mol) e a de Be_2 não (altamente instável, detectada somente em condições especiais).

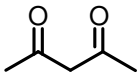
Questão (2.0 pontos): Coloque as substâncias abaixo em ordem crescente de ponto de ebulição e de solubilidade em água.



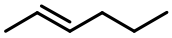
2-hidroxibutanal



2,3-diidroxipronanol



2,4-butanodiona



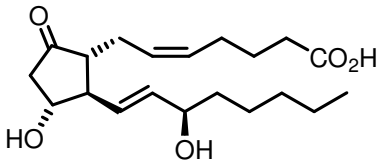
trans-2-hexeno

Questão (2.0 pontos): A prostaglandina E_2 **1** é uma substância endógena oriunda do metabolismo do ácido araquidônico e é mediadora do processo inflamatório. Em relação a **1** :

(a) Assinale como R ou S, para cada centro assimétrico neste enantiômero. Assinale como E ou Z cada ligação dupla.

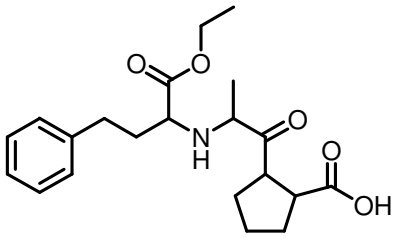
(b) Qual a pureza óptica (e.e. %), de uma mistura de enantiômeros, com uma rotação óptica específica de: $[\alpha]_D = -30.5^o$ (c=1.0, THF), $[\alpha]_D = -15,4^o$ (c=1.0, THF), $[\alpha]_D = +27,3^o$.

(c) Qual a proporção entre os enantiômeros (-) **1** versus (+)**1** para cada uma das misturas acima?



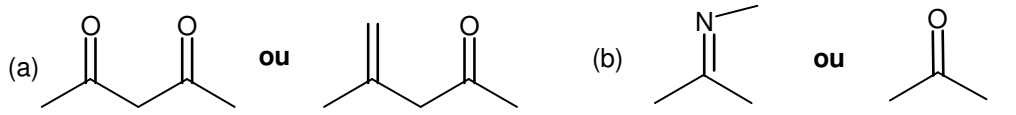
PGE_2 Produto Natural
Catálogo Sigma 10mg USA $ 261,80
$[\alpha]_D = -61^o$ (c=1.0, THF, 100 % e.e.)

Questão (6.0 pontos): (a) Reconheça os grupos funcionais (circule e classifique-os no desenho abaixo) do ***enalapril.*** (b) Escreva a fórmula molecular e calcule o ***IDH*** (c) Coloque os elétrons livres em cada átomo. (d) Calcule a carga de Lewis-Langmuir para o oxigênio da cetona. (e) Diga qual a hibridação de cada átomo (diferente de hidrogênio) e sua provável geometria (trigonal plana, tetraédrica, etc.). (f) Mostre os vetores de momento dipolar (quando significativos) em cada região polar. (g) Quais os sítios (regiões moleculares) que você esperaria ser o mais hidrofóbico e o mais hidrofílico (indique circulando-os)? (h) Qual o sítio mais ácido (Brosted)? Quais os grupos funcionais que são bases de Lewis? (i) Quais os átomos que poderiam fazer ligações hidrogênio com a água? Mostre estas ligações. (j) Qual seria a estrutura iônica mais favorável se o enalapril estivesse em uma solução ácida, por exemplo, em pH =2 (Típica no ***estômago***)? (k) E se o Enalapril estivesse em solução alcalina, pó exemplo pH=8 (típica no ***intestino delgado***)? (l) Calcule a carga formal dos átomos que foram ionizados no pH ácido e no básico.



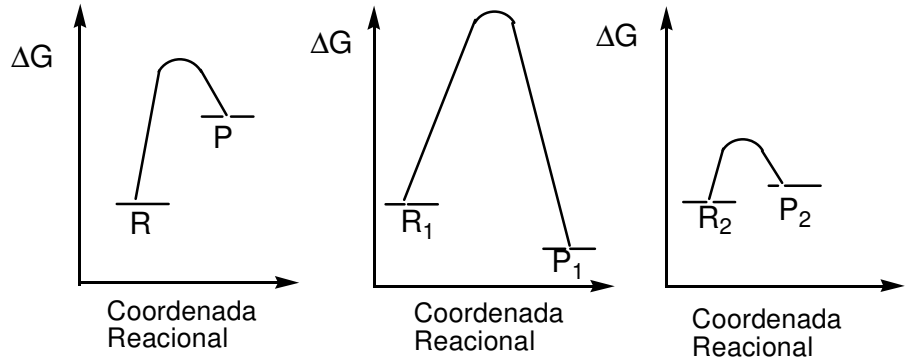
enalapril (anti-hipertensivo)

Questão (2.0 pontos): Diga para cada par de substâncias abaixo, qual que você esperaria ser a mais ácida na fase gasosa. Monte uma equação ácido base, entre a substância mais ácida em cada par com uma base genérica (**B:**). Explique (Escreva as estruturas de ressonância, Em algum caso que você considere pertinente).



4-oxo-2-pentanona **4-metil-5-penten-2-ona** **3-Metil-2-aza-2-buteno** **Butanona**

Questão (2.0 pontos): Mostramos abaixo, gráficos da variação da energia livre de Gibbs (eixo Y) *versus* coordenada reacional (eixo X) para 3 reações reversíveis hipotéticas, sendo R o reagente e P o Produto.

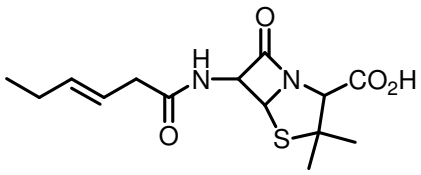


(a) Classifique as reações como exergônicas ou endergônicas.
(b) Qual reação que, no ponto do equilíbrio, terá reagido mais? E a que reagiu menos?
(c) Qual a reação será a mais rápida?E a mais lenta?
(d) Marque nos gráficos, quem é variação de energia livre de Gibbs (ΔG) e a energia de ativação (Ea).
(e) Defina estas grandezas do item anterior e mostre o que cada uma pode nos informar sobre a posição de equilíbrio e a velocidade de reação.

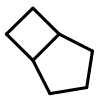
Questão (4.0 pontos)

A **Penicilina F** é produzida comercialmente por isolamento de cultura de cepas mutantes de *Penicillium chrysogenum***.** Em relação à Penicilina F, mostre o que se pede:

1-Escreva a fórmula molecular. (0.5 ponto)
2-Qual o IDH (índice de deficiência de hidrogênio desta molécula) (0.5 pontos)
3-Escreva o tipo de hibridação nos átomos de C, N, O (0.5 pontos).
4-Descrição de todos os tipos de ligações químicas covalentes envolvidas. (0.5 pontos)
5-Reconheça todos os grupos funcionais destas moléculas. Existe uma β-lactama na molécula? Onde? (0.5 ponto)
6-Assinalar os elétrons *não ligados* nos átomos de N, O e S. (0.5 pontos).
7-Qual a nomenclatura da estrutura hidrocarbônica bicíclica desta molécula?(0.5 pontos)
8-Que tipo de ligações intermoleculares a penicilina F pode fazer com a água? Mostre todas as ligações de hidrogênio que a penicilina F pode fazer com a água em excesso. (0.5 pontos)

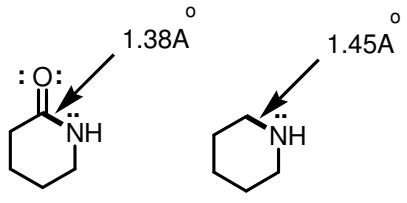


Penicilina F



estrutura hidrocarbônica bicíclica

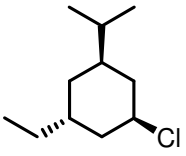
Questão (2.0 pontos): Porque a ligação C-N (o marcado no desenho) da piperidin-2-ona é mais curta que uma ligação C-N da piperidina? Explique com detalhes, usando a teoria da ligação de valência (VB).



piperidin-2-ona piperidina

Questão (2.0 pontos): Escreva na representação de Newman, a estrutura do 2-fluoretanol na sua conformação mais estável.

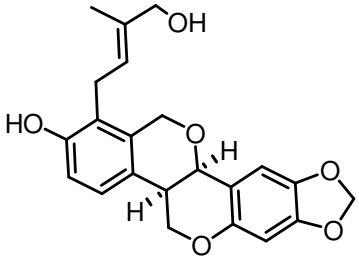
Questão (2.0 pontos): Escreva a conformação cadeira mais estável para a molécula abaixo e diga o quanto esta conformação é mais estável que a outra conformação cadeira.



(1*S*,3*R*,5*R*)-1-cloro-3-etil-5-isopropilcicloexano

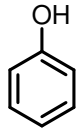
Dado ΔG ax (isopropil = 2.1 Kcal. Mol-1; etil =1.8 Kcal. Mol-1; cloro = 0.5 Kcal. Mol-1).

Questão (2.0 pontos): Escreva a fórmula molecular, reconheça os grupos funcionais e denomine como R ou S os carbonos assimétricos da cabenegrina A1.



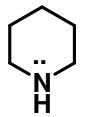
Cabenegrina A1

Questão (2.0 pontos): Escreva todas as formas canônicas para o **fenolato** (a base conjugada do Fenol). Escreva o hibrido de ressonância do **fenolato**.

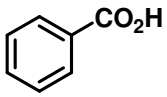


Fenol

Questão (2.0 pontos): escreva a reação ácido-base entre a piperidina e o ácido benzóico. Qual a posição do equilíbrio desta reação?Dados: pKa ácido benzóico = 4.2 e pKa da piperidina protonada ~ 10.

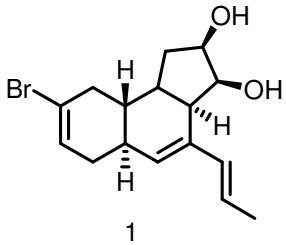


piperidina



ácido benzóico

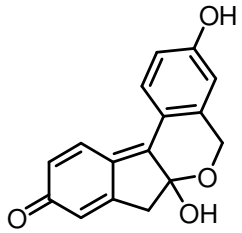
Questão (3.0 pontos): Escreva a notação R, S, E ou Z na estrutura **1** abaixo**.** Escreva a estrutura do enantiômero de **1.**



1

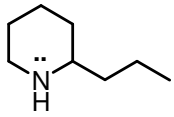
Questão (1.0 pontos): explique o porquê do BH_3 ser considerado um poderoso ácido de Lewis e o NH_3 não ser.

Questão (1.5 pontos): Escreva a fórmula molecular, reconheça os grupos funcionais da brasileína.



brasileina
corante do pau-brasil

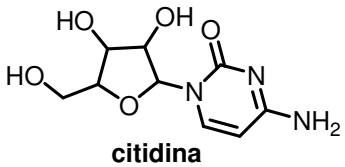
Questão (2.0 pontos): Escreva em estrutura de linha a (R)-conina



(+/-)-conina (racemato)
veneno da bebida cicuta

Questão (1.5 pontos): Escreva a reação ácido-base entre a conina e o ácido acético (ácido etanóico). Qual a posição do equilíbrio desta reação?Dados: pKa ácido acético = 4.78 e pKa da conina protonada ~ 10.

Questão (2.0 pontos): escreva a fórmula molecular da citidina. Escreva a citidina na fórmula de linha onde **todos** os carbonos assimétricos estejam na configuração absoluta S



citidina
nucleosídeo natural do DNA

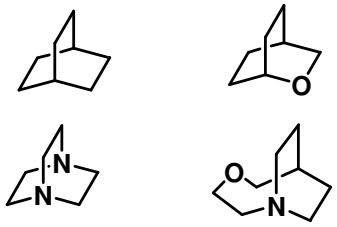
Questão (2.0 pontos): relacione cada nome mostrado na parte esquerda com o seu correspondente biciclo.

2-oxa-biciclo[2.2.2]octano

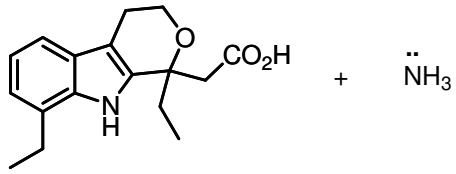
4-oxa-1-aza-biciclo[4.2.2]decano

biciclo[2.2.2]octano

1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano

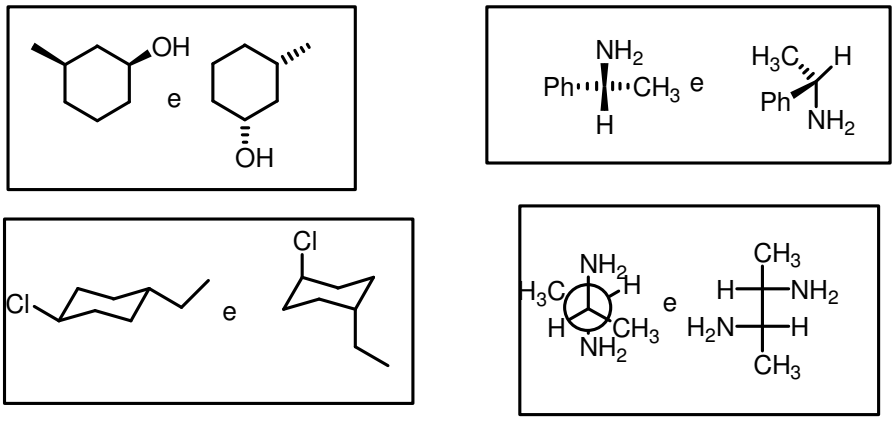


Questão (1.5 pontos): O etodolac é uma substância ácida. Reconheça o grupo funcional ácido no etodolac e mostre sua reação ácido-base com a amônia. Diga a posição do equilíbrio desta reação. Dados: pKa RCO_2H= 4-5 & pKa NH_4^+ = 10.

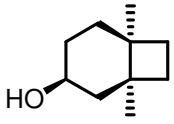


Etodolac

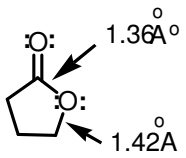
Questão (2.0 pontos): classifique cada par de substâncias abaixo dando sua relação estereoquímica (enantiômeros, diastereoisômeros, isômeros conformacionais) ou estruturas iguais. Dê a nomenclatura R/S, cis/Trans, para cada substância.



Questão (1.5 pontos): escreva a nomenclatura oficial completa para a seguinte molécula. (<15 min.)



Questão (1.0 pontos): escreva as estruturas canônicas e o híbrido de ressonância para a ***butirolactona.*** Explique porque na ***butirolactona***, uma das ligações simples C-O é mais curta que a outra ligação simples C-O. (<20 min).



C-O do etanol = 1.42A°
C=O do etanal = 1.21A°

Butirolactona

Questão (1.5 pontos): escreva a estrutura em linha para as moléculas abaixo**.** Divida-as em dois grupos: as que você pensa ser mais solúveis em **água** e as que você pensa ser mais solúveis em **hexano**. (< 15 min). Explique.

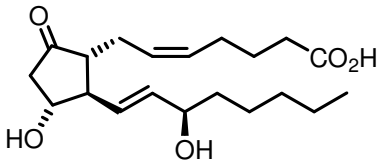
Etanol, metanol, éter dimetílico, dibutil-éter, tetracloreto de carbono, 1,2-diidroxietano, but-2-eno, propanona, undecano, glicose (2, 3, 4, 5, 6-pentaidroxiexanal), ácido propanóico, 2-cloro-octano. Explique baseado nas forças intermoleculares.

Questão (2.0 pontos): Escreva a conformação cadeira mais estável para a molécula (1R, 3R, 5R)-1-bromo-3-etil-5-isopropilcicloexano. Diga o quanto esta conformação é mais estável que a outra conformação cadeira e explique. (< 30 min)

Dados: ΔG ax ($(CH_3)_2CH$= 2.1 Kcal. Mol^{-1}; etila =1.8 Kcal. Mol^{-1}; bromo = 0.50 Kcal. Mol^{-1}).

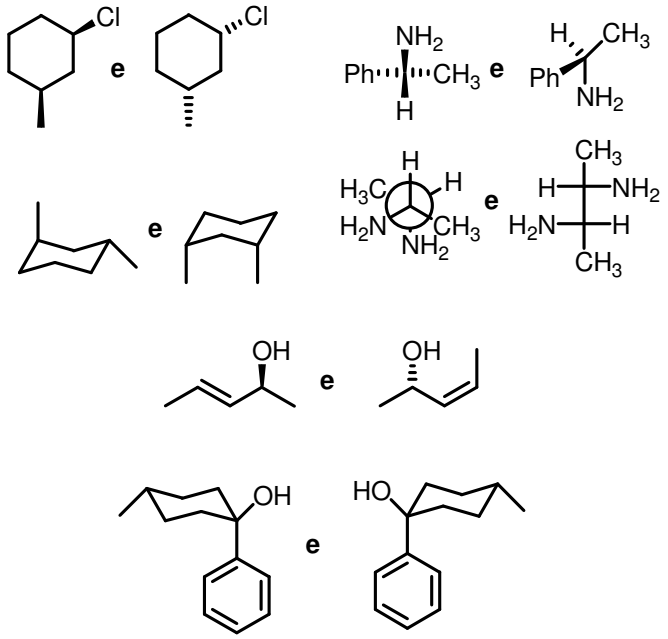
Questão (4.0 pontos): A prostaglandina E_2 é uma substância endógena oriunda do metabolismo do ácido araquidônico e é mediadora do processo inflamatório em mamíferos. Em relação à prostaglandina E_2, responda o que se pede: (<40 min).

(d) Assinale como R ou S, para cada carbono assimétrico neste enantiômero.
(e) Assinale como E ou Z cada ligação dupla.
(f) Qual a pureza óptica (ee%), de uma mistura de enantiômeros, com uma rotação óptica específica de $[\alpha]_D$ = - 56.0°? Qual a proporção entre os enantiômeros nesta mistura?
(g) Qual deverá ser o valor lido de α no polarímetro, para um lote comercial de (-) prostaglandina (cujo vendedor garante estar enantiomericamente puro, e.e. = 100%) se a análise for feita em uma célula de 1 cm de comprimento e a análise efetuada com 0,05g de amostra dissolvida em 1mL de solvente.
(h) Escreva a estrutura do enantiômero da prostaglandina E_2. Qual a sua rotação ótica?
(i) Assinale os grupos funcionais.
(j) Indique a hibridação em cada átomo diferente do H.



PGE_2 Produto Natural
Catálogo Sigma 10mg USA $ 261,80
$[\alpha]_D$ = - 61° (100 % e.e.

Questão (6.0 Pontos) : Classifique cada par de substâncias abaixo dando sua relação estereoquímica (enantiômeros, diastereoisômeros, isômeros conformacionais) ou estruturas iguais. Dê a nomenclatura R/S, *Cis/Trans* ou E/Z, para cada substância.



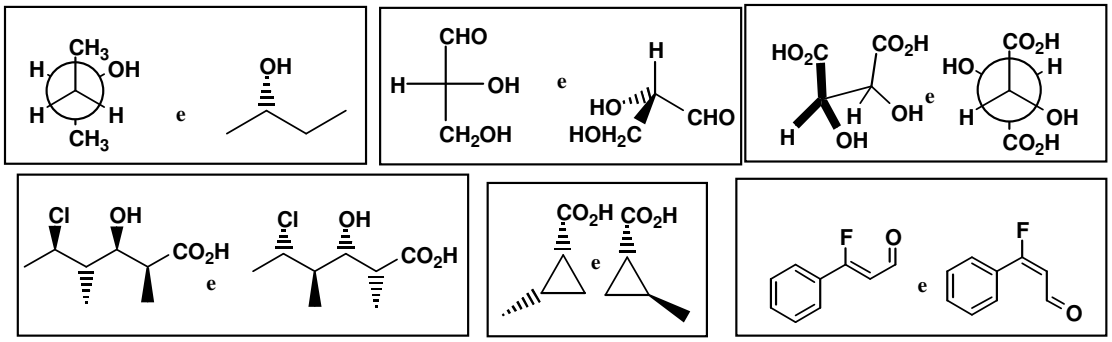
Questão (2.0 pontos): Desenhe as substâncias abaixo nas conformações mais estáveis.

(a) Cis 1-isopropil-3-metil-cicloexano.
(b) Trans-1,4-dimetil-cicloexano.
(c) Pentano em projeções de Newman na ligação 2-3.
(d) $HOCH_2CH_2OH$

Questão (2.0 pontos) (R)-(+)- Cânfora (100% e.e.) , tem um $[\alpha]^D=+44^0$.

(a) Qual o α <u>lido no aparelho</u> , para uma Cânfora que apresente uma mistura de enatiômeros : 75% da (S)-Cânfora e 25% da (R)-Cânfora? E de uma mistura de 75% da (R)-Cânfora e 25% da (S)-Cânfora ? a análise foi efetuada em uma cubeta de 1cm, com 10mg de amostra dissolvida em 1mL de metanol.

Questão (4.0 pontos): Classifique a relação entre cada par de substâncias abaixo como: Diastereoisômeros, Enantiômeros, Confôrmeros, ou iguais (mesma molécula escrita de forma diferente ou observada em ângulos distintos). De a nomenclatura configuracional (R/S, E/Z, Cis/Trans).



Questão (1.5 pontos): A (-)-epinefrina ($[\alpha]_D^{25}$ = -50 , 100% e.e.) é um fármaco natural, mas o seu enantiômero é tóxico, não podendo estar presente em mais de **1%** no produto comercial. Você está comprando 100 Kg deste fármaco para um laboratório de tecnologia farmacêutica e tem que verificar sua pureza óptica, antes de formalizar a compra e transforma-la em medicamento. A Análise polarimétrica de 1g de amostra em 20 mL de solvente, feita em uma cubeta de 5cm , levou a uma rotação de α = -0,98 . Qual a pureza ótica do lote que você comprou? Qual a proporção (%) do enantiômero tóxico? Você compra ou recusa o lote de epinefrina?

Questão (3.0 pontos): Escreva cada uma das substâncias abaixo, em fórmula de linha. Escreva cada uma das moléculas nas duas conformações cadeira e diga, em cada caso, a que você considera a mais estável.

(S, S)-1,2-Cicloexanodiol.

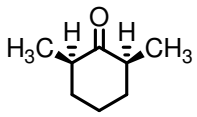
(1R, 2S, 4R)-4-terc-butil-2-Metil-Cicloexanol.

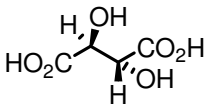
Questão (2.0 pontos): Desenhe as substâncias abaixo, na conformação cadeira mais estável.

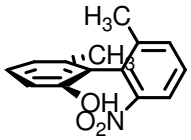
(1R,2S,3R)-2-isopropil-5-metil-cicloexan-1-ol (Mentol).

Trans-1-fluoro-3-t-butil-cicloexano.

Questão (2.0 Pontos): Diga quais substâncias abaixo você esperaria ter atividade ótica.Dê a nomenclatura R/S para todos os centros quirotópicos.

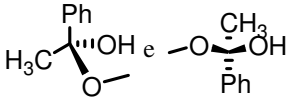


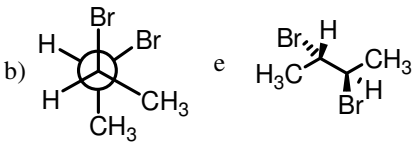


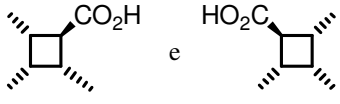


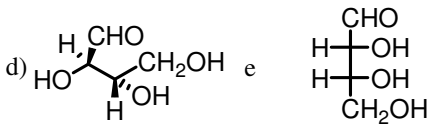
$H_2C{=}C{=}CHCH_3$

Questão (4.0 pontos): Classifique cada par de estruturas abaixo como <u>enantiômeros</u>, <u>diastereoisômeros</u>, <u>isômeros conformacionais</u> ou <u>mesma estrutura em vistas diferentes</u>. Dê a classificação R/S para todos os estereocentros.

a) 

b) 

c) 

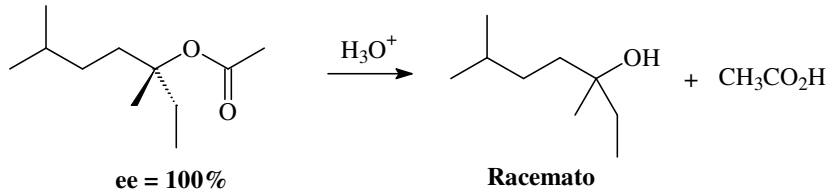
d) 

Questão (2.0 pontos): A epinefrina ($[\alpha]_D^{25}$ = -50 ^{0}, 100%e.e.) é um fármaco natural, sendo o seu enantiômero tóxico. Você comprou 100Kg deste fármaco para transformar em medicamento, no seu laboratório de tecnologia farmacêutica. Análise polarimétrica de 1g de amostra em 20mL de solvente, feita em uma cubeta de 10cm (l =1), levou a uma rotação de α = -2.5 ^{0} Qual a pureza ótica deste produto? Poderá ser usado diretamente como princípio ativo?

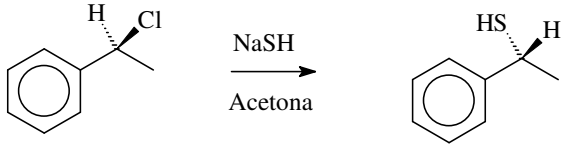
SEGUNDO MÓDULO: QUESTÕES REFERENTES AOS CAPÍTULOS 6, 7, 8, 9 & 10.

Questão (6.0 Pontos) Para cada uma das reações abaixo:

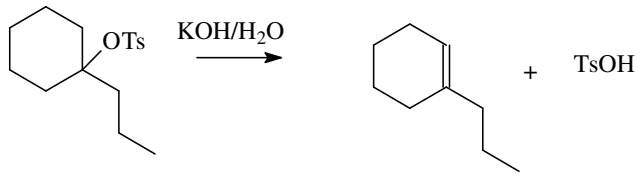
a) Indique o nucleófilo ou base, eletrófilo e grupo abandonador.
b) Escreva a lei cinética provável da reação.
c) Classifique-as como S_N1, S_N2, E1 ou E2.
d) Proponha um mecanismo completo de reação, escrevendo todos os intermediários (se houver) e o estado de transição para a etapa lenta.

a 

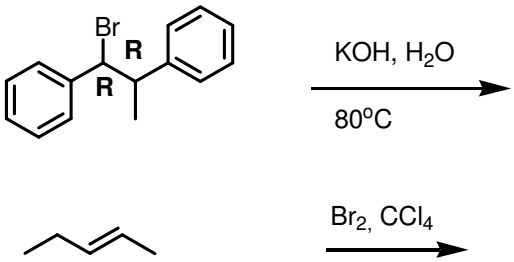
ee = 100% **Racemato**

b 

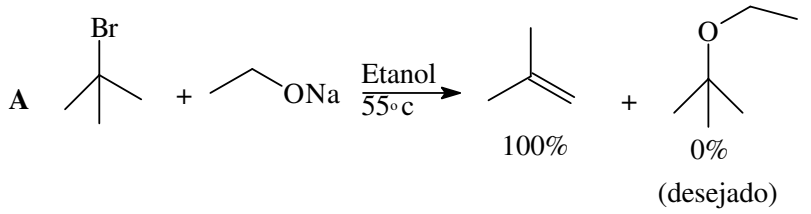
ee = 100% **ee = 100%**

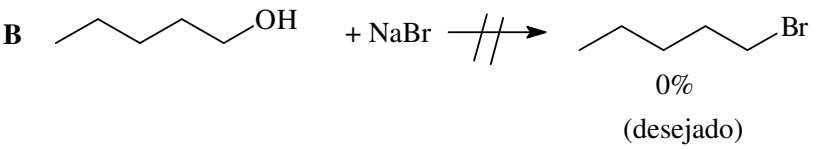
c 

Questão (4.0 pontos) Qual o produto principal que você esperaria obter em cada uma das reações abaixo (incluindo a estereoquímica E/Z ou R/S dos produtos). Explique sua resposta detalhadamente, escrevendo a primeira reação em fórmulas tridimensionais (fórmulas de Newman).

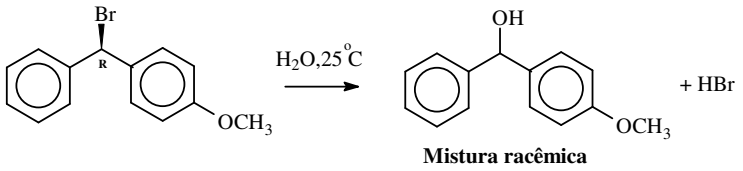


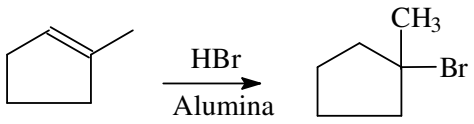
Questão (4.0 Pontos) Imagine que você está trabalhando em um laboratório, fazendo as reações mostradas abaixo. Entretanto, elas não funcionaram como você queria. Quais as modificações experimentais (grupo abandonador, nucleófilo x base , temperatura e solventes) que deveriam ser tentadas, para que tenhamos uma maior probabilidade de sucesso ? Explique detalhadamente as suas alterações.

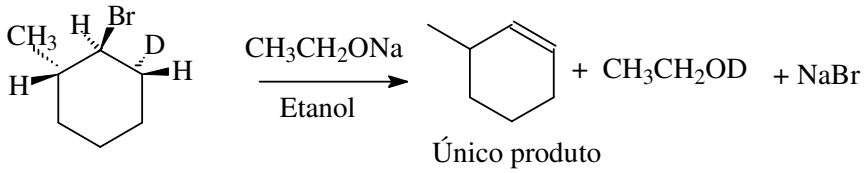




Questão (3.0 pontos) Proponha um mecanismo de reação razoável, que explique os seguintes resultados. Indique a etapa lente e proponha um estado de transição para ela.



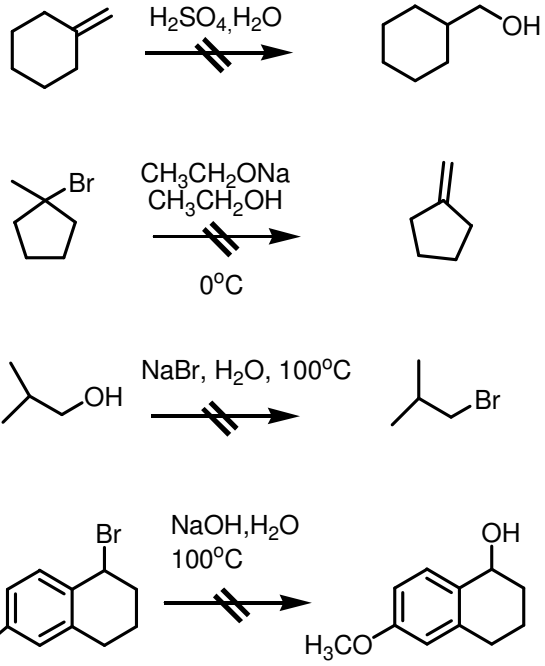




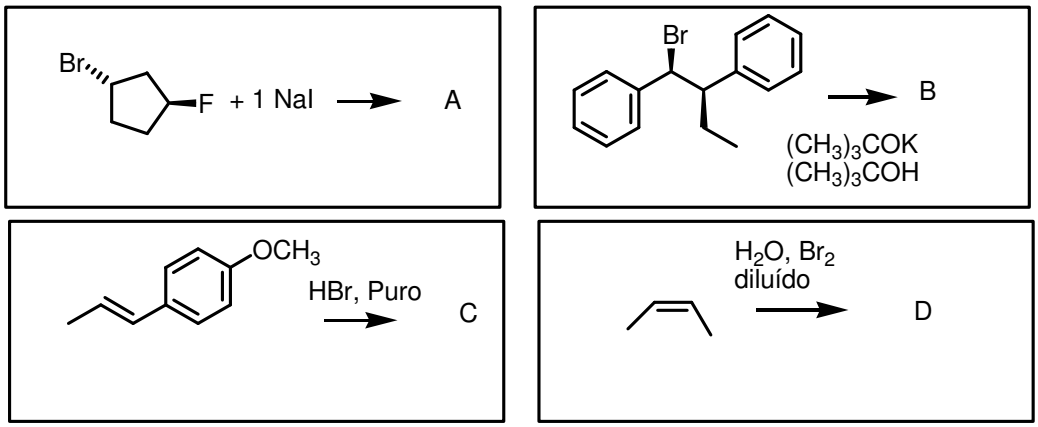
Questão (2 pontos) Escolha 1, entre os seguintes tópicos abaixo. Escreva sobre ele (aproximadamente 10 linhas), Fornecendo 2 exemplos .

(a) Efeito do solvente na Substituição nucleofílica. (b) Efeito da temperatura SN X E (c) Reações regiosseletivas (d) Reações estereoespecíficas (e) Reações competitivas

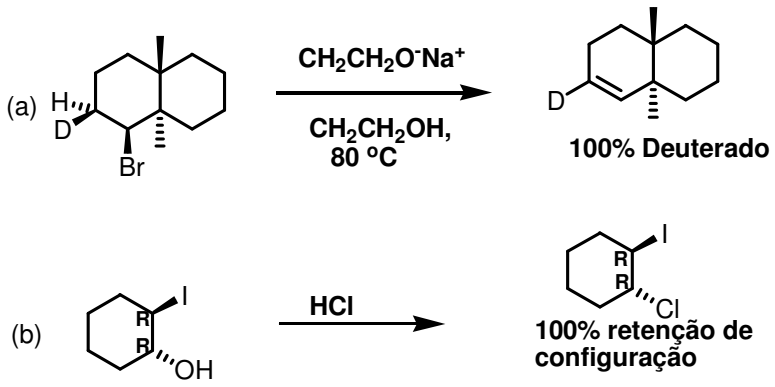
Questão (4.0 Pontos): as reações mostradas abaixo são ineficientes, da maneira como estão escritos os reagentes e as condições experimentais. Quais os tipos de alterações você proporia , para que os substratos sejam eficientemente transformados nos produtos? Explique detalhadamente (mostre mecanismos, se necessário) as suas modificações.



Questão (4.0 pontos) Quais os produtos principais (A, B, C e D) que você esperaria obter em cada uma das reações abaixo (incluindo a estereoquímica E/Z ou R/S dos produtos). Explique sua resposta detalhadamente, escrevendo fórmulas tridimensionais .

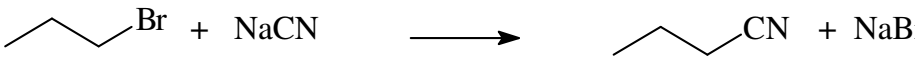


Questão (2.0 pontos): Explique detalhadamente os seguintes fatos experimentais (dica: para responder, deverá desenhar estruturas tridimensionais!).



Questão (2.0 pontos)

(a) Em qual solvente (DMF ou Etanol), você espera que a reação abaixo ocorra mais ***rapidamente***? Explique, escrevendo o mecanismo de reação e uma proposta para o estado de transição.



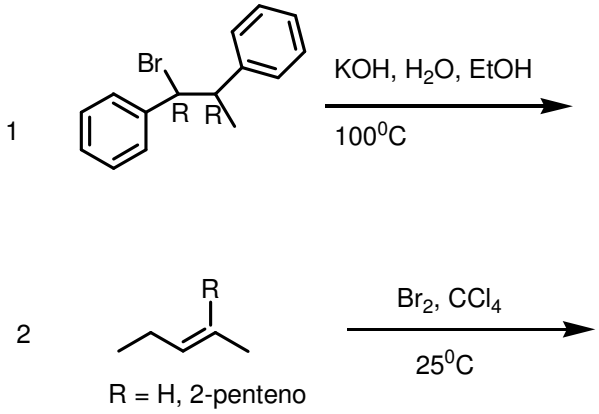
(b) Qual seria o efeito esperado na velocidade da reação abaixo, se aumentarmos a polaridade do solvente (aumento da constante dielétrica). Explique, escrevendo o mecanismo de reação e uma proposta para o estado de transição.

Questão (2.0 pontos) Quando o 3,3-dimetil-2-butanol reage com o HI concentrado, temos a formação de um produto principal e alguns subprodutos. Qual o iodeto de alquila se forma preferencialmente? Mostre um mecanismo completo para esta reação que explique o produto principal e todos os sub-produtos.

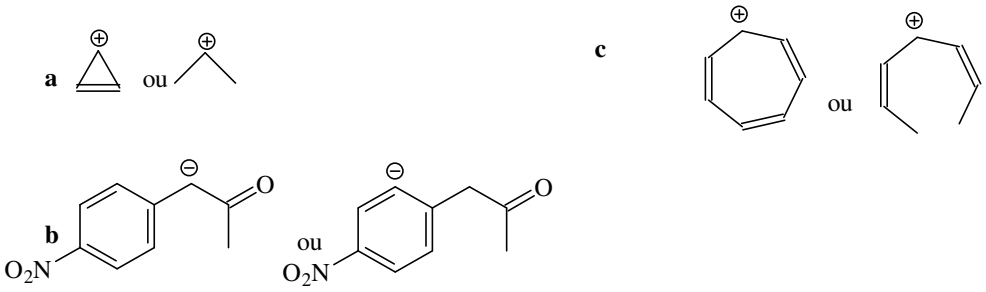
Questão (4.0 pontos)

(a) Qual o produto principal que você esperaria obter nas reações **1** e **2** (incluindo a estereoquímica E/Z ou R/S dos produtos). Explique sua resposta, escrevendo o mecanismo provável envolvido nesta transformação. Escreva uma proposta de estado de transição para a etapa que você acredita ser a lenta.

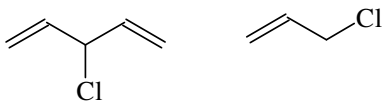
(b) O que você esperaria da nova composição dos produtos da reação **2**, se o se o substituinte R fosse o 4-metoxifenil, no lugar de H, e o solvente da reação fosse o nitrometano (mais polar que o tetracloreto de carbono) ?



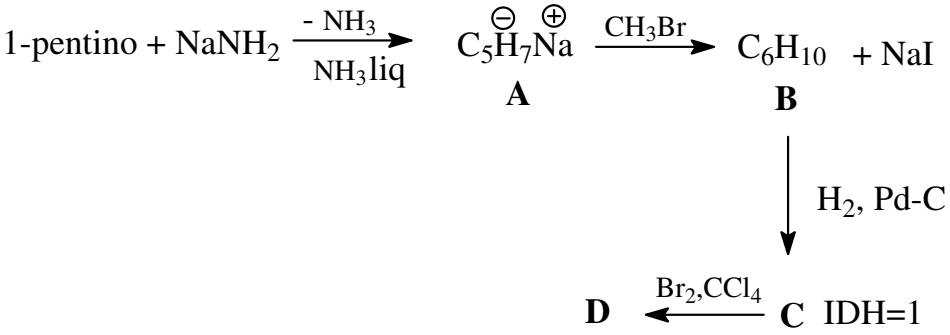
Questão (3.0 Pontos) Em cada caso, diga qual o íon mais estável. Explique.



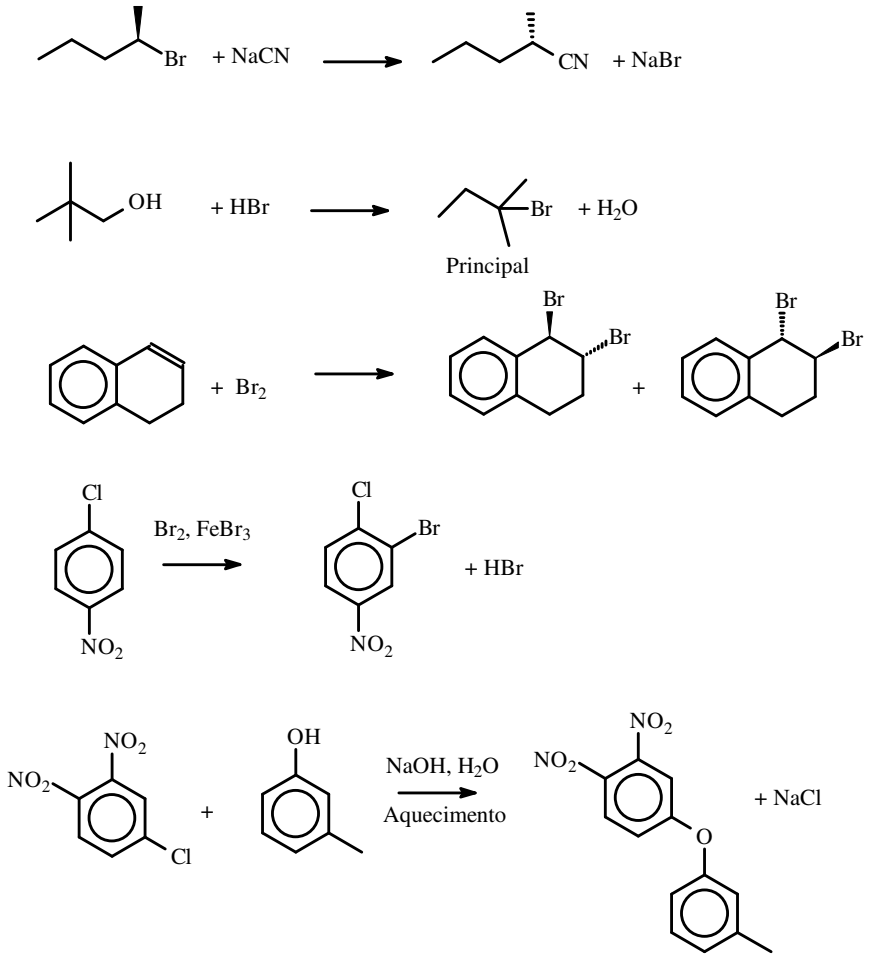
Questão (2 pontos) a velocidade de hidrólise via SN1, feita com o 5-cloro-1,3-ciclopentadieno ,em catálise por íons prata, é bem mais lenta que a reação análoga com as substâncias abaixo. Explique.



Questão (2 pontos) escreva as estruturas A, B, C e D em fórmulas de linha.



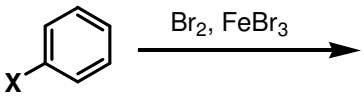
Questão (10.0 Pontos) Proponha um mecanismo de reação completo para as seguintes transformações (escreva intermediários prováveis e o estado de transição para a etapa lenta de cada reação).



Questão (1.0 Pontos): Qual carbono exocíclico (marcado com a seta) entre as substâncias mostradas abaixo, possui o maior caráter nucleofílico? Explique, escrevendo estruturas canônicas e também baseado na regra de aromaticidade de Hückel.

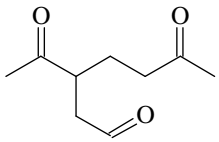
Triafulveno Pentafulveno

Questão (1.0 Pontos): A reação de bromação mostrada abaixo, foi efetuada para os 5 compostos derivados do benzeno , onde cada composto está substituído por um grupo **X** . Baseado nos valores de σ mostrados, coloque os substratos aromáticos em ordem crescente de reatividade com o bromo. Qual o produto principal esperado na reação com o ácido benzóico?



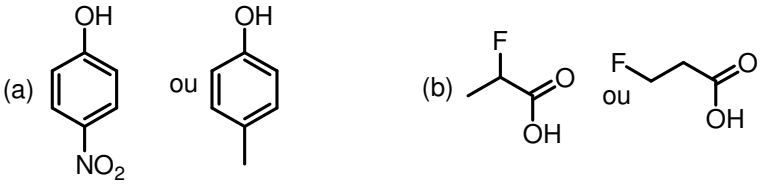
Grupo x	σ
CH_3	- 0,17
OH	- 0,37
NH_2	- 0,66
CO_2H	+ 0,45
CN	+ 0,66

Questão (2.0 Pontos): O limoneno é uma substância encontrada naturalmente na casca de limão e laranja. Quando o limoneno e tratado com excesso de hidrogênio em presença de catalisador de platina, o produto da reação é o 1-isopropil-4-metilcicloexano. Quando o limoneno é tratado com ozônio, seguido de Zn em água, o produto é o mostrado abaixo mais o aldeído fórmico (HCHO). Escreva a formula de linha do limoneno. Dica: o IDH do limoneno é 3.

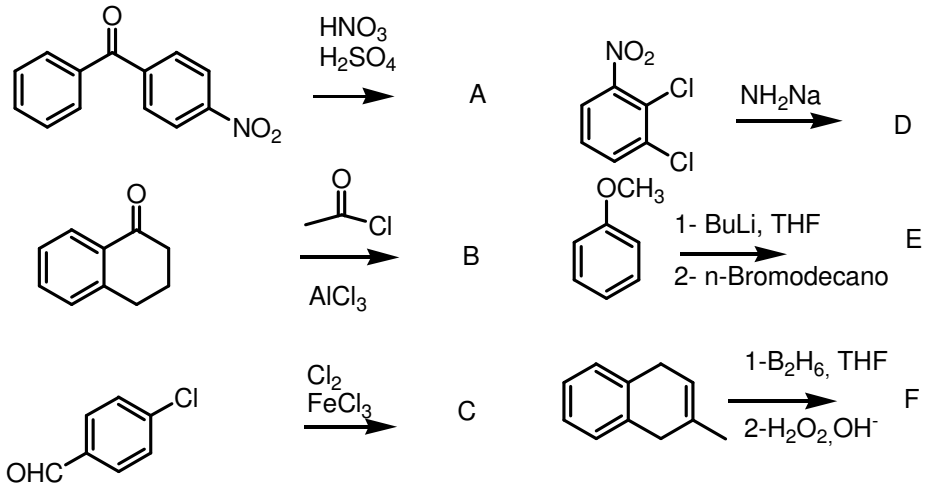


Questão (2.0 pontos): Escreva uma proposta mecanística completa para a formação de **B** e **D**, mostradas nas transformações da questão **3**. Proponha um estado de transição para a etapa lenta de cada uma das reações.

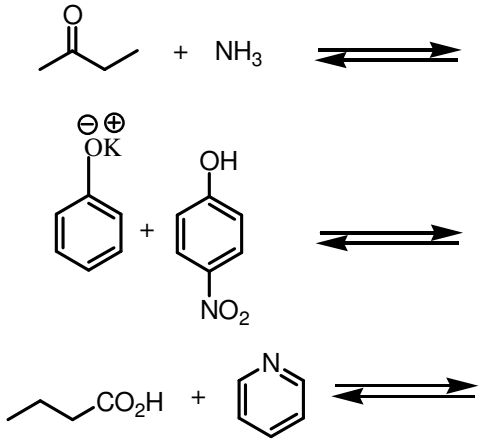
Questão (2.0 pontos): Em cada par de substâncias abaixo, indique a que você acredita ser a mais ácida. Explique.



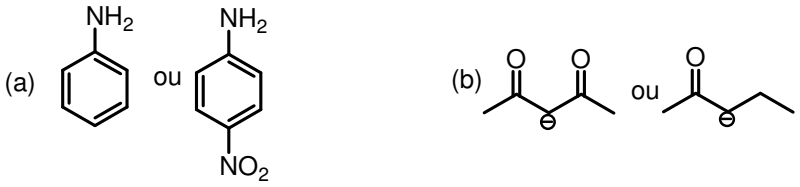
Questão (4.0 pontos): Mostre o produto principal que você esperaria obter, nas reações abaixo.



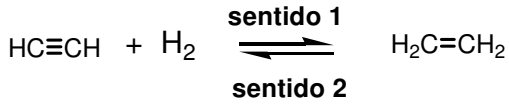
Questão (3.0 Pontos): Escreva um equilíbrio ácido-base para cada uma das equações abaixo. Quais reações se completam em mais de 99%?



Questão (2 pontos): Em cada par de substâncias abaixo, indique a que você acredita ser a mais básica. Explique.

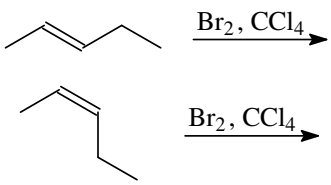


Questão (1.5 pontos): Explique qualitativamente o porquê da reação abaixo ser favorável (exergônicas) no **sentido 1**, quando feita a temperatura ambiente e ser também favorável (exergônicas) no **sentido 2** quando feita a 1000 ^{o}C.



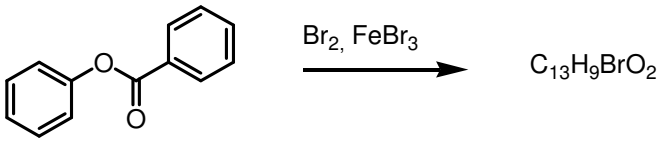
Questão (1.5 pontos): Explique detalhadamente o porquê de uma reação poder ser altamente favorável (exotérmica e exergônica), mas ser extremamente lenta. Para acelera-la, o que devemos fazer?

Questão (2.0 pontos): Escreva em fórmula de linha o produto de cada reação abaixo, definindo estereoquímica R/S para cada estereocentro.

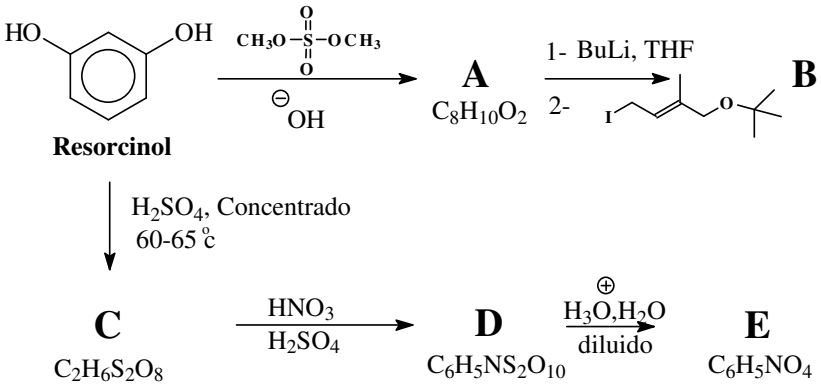


Questão (2 pontos) O 1,3,5-cicloeptatrieno é bem menos ácido que o 1,3,5-heptatrieno. Entretanto, o ciclopentadieno é muito mais ácido que o 1,4-pentadieno. Explique detalhadamente estes dados pela teoria dos orbitais moleculares.

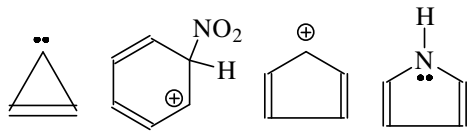
Questão (2 pontos) Mostre os produto principal esperado para a reação abaixo. Explique pela teoria de ressonância, porque um dos aneis é bem mais reativo que o outro.



Questão (2 pontos):escreva em formula de linha as estuturas correspondentes as letras **A ,B, C, D, E.**



Questão (2.0 Pontos): classifique cada molécula ou íon abaixo, como aromático, anti-aromático ou não aromárico. Explique sua escolha.

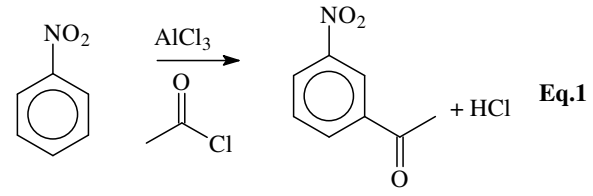


Questão (5.0 pontos): O grupamento nitro (NO_2) é um dos substituintes que mais desativa um sistema aromático, em uma reação do tipo Substituição Eletrofílica Aromática (SEA, Eq. 1) . Entretanto, este mesmo grupamento favorece (ativa) uma reação, via mecanismo de Substituição Nucleofílica Aromática (SNA, Eq 2).

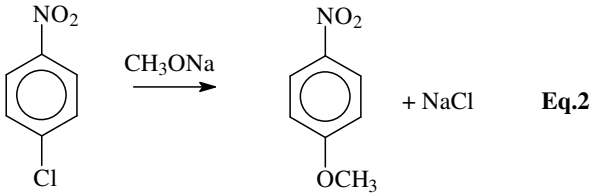
(a) Proponha um mecanismo de reação para cada uma das transformações abaixo.

(b) Explique o porquê dos efeitos de desativação e ativação nestas reações. c) Porque o produto obtido na eq.1 é o meta e não observarmos produtos orto e para?

(d) Porque o grupo nitro ativa a reação do tipo mostrado na eq. 2 , somente quando se encontra na posicão *orto* ou para ao átomo de cloro?

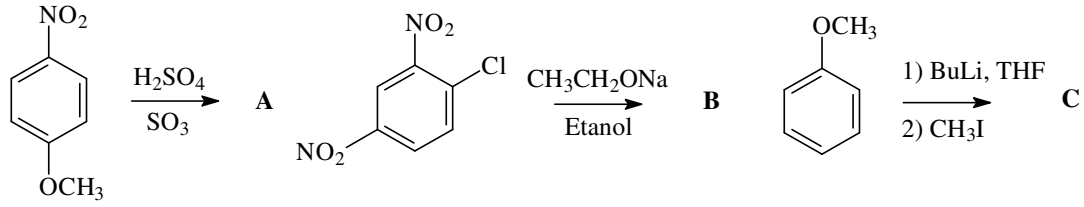


Eq.1

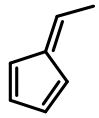


Eq.2

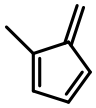
Questão (3.0 pontos): mostre o produto principal que você esperaria obter, nas reações abaixo:



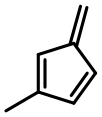
Questão (1.5 Pontos): Explique o porquê dos hidrogênios alocados na metila da substância **1** serem bem mais ácidos do que os outros hidrogênios alocados nas metilas das substâncias 2 e 3.



1

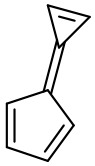


2



3

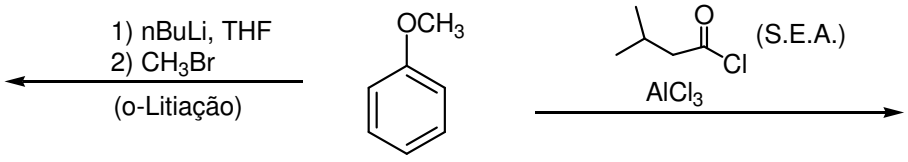
Questão (1.5 pontos): Explique o porquê da substância **1,** ser extremamente polar, diferentemente ao que se esperaria para um hidrocarboneto.



1

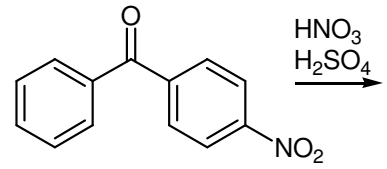
Questão (2.0 pontos): O Substituinte N,N-dimetilamino (**$(CH_3)_2N$-**) é um dos substituintes que mais **ativa** um sistema aromático e é um forte ***o,p*** orientador em uma reação do tipo ***Substituição Eletrofílica Aromática***. Entretanto, quando este tipo de reação ocorre em meio fortemente ácido, este grupamento torna-se um forte desativador , para este mesmo tipo de reação, sendo neste caso, um ***m*** orientador. Explique, usando estruturas de ressonância.

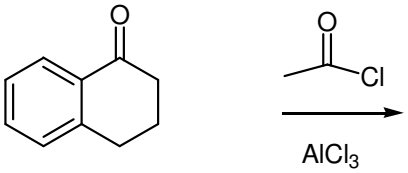
Questão (3.0 pontos): O anisol **1** é uma substância muito usada em sínteses orgânicas. Uma das reações mostradas abaixo, não ocorre com o anisol. (a) Mostre o produto principal para cada uma das reações que ocorrem. (b) Proponha um mecanismo completo de reação, para a que ocorre via ***Substituição Eletrofílica Aromática***.



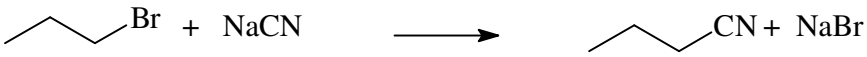
1

Questão (2.0 Pontos): Mostre o produto principal que você esperaria obter, nas reações abaixo. (não é necessário explicar!)

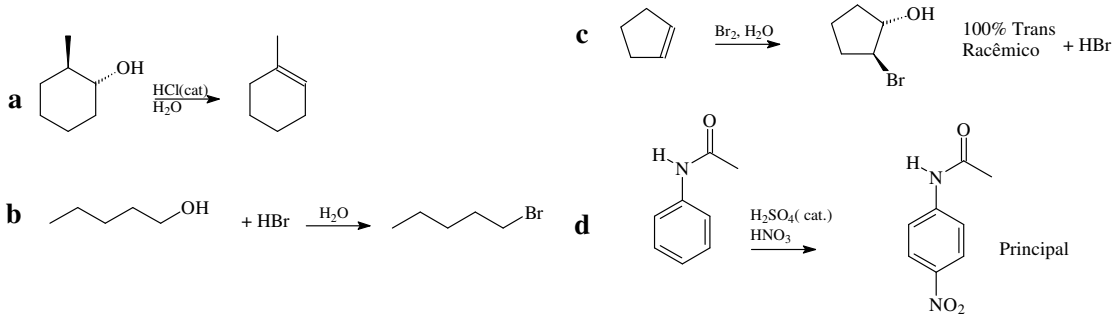




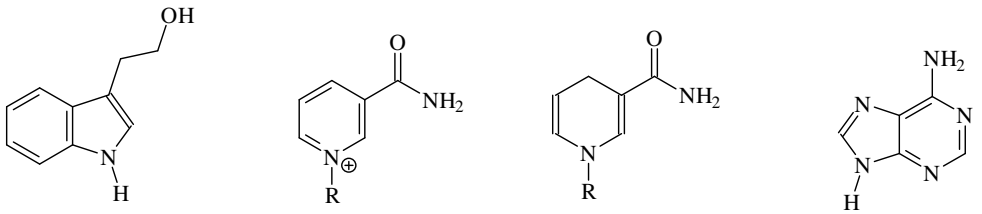
Questão (1.0 Pontos): Em qual solvente (DMF ou Etanol), você espera que a reação abaixo ocorra mais rapidamente? Explique.



Questão (4.0 pontos): Proponha um mecanismo de reação completo para cada uma das seguintes transformações (com definição da etapa lenta, propostas de intermediários , estado de transição para a etapa lenta e processos catalíticos onde houver).

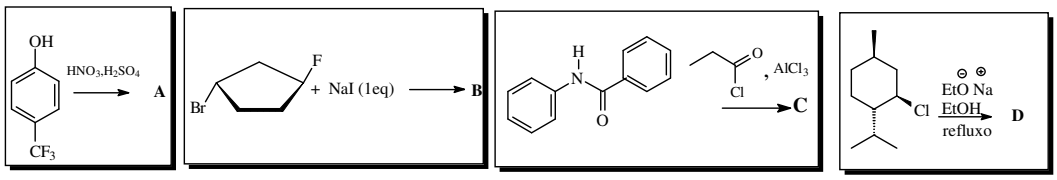


Questão (2 pontos): Classifique as estruturas abaixo como aromáticas, anti-aromáticas e não aromáticas. Explique.



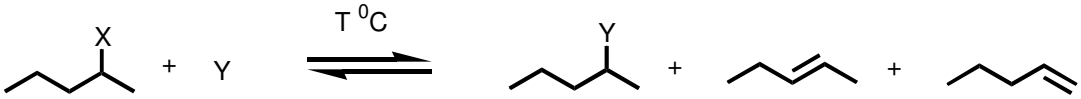
Triptofol NADH NAD⊕ Adenina

Questão (2 pontos): Escreva o produto principal que você esperaria obter.(Não é necessário escrever o mecanismo!).



TERCEIRO MÓDULO: QUESTÕES REFERENTES AOS CAPÍTULOS 1-10 (PROVAS FINAIS)

Questão (3.0 Pontos): Em relação a reação esquemática mostrada abaixo:

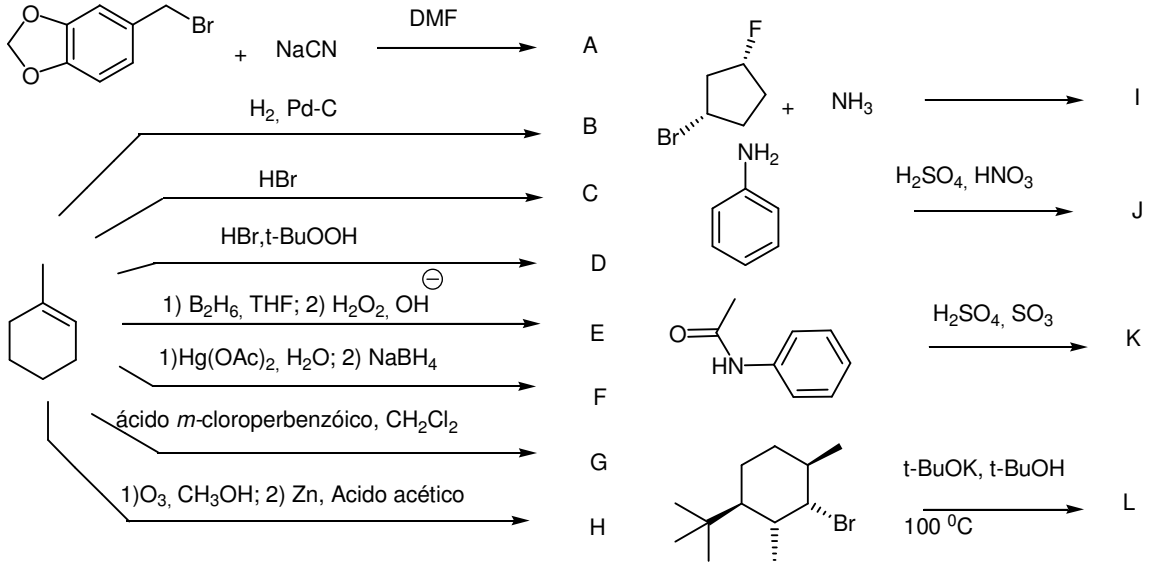


(a) Quais as condições experimentais ideais (nucleófilo, temperatura e grupo abandonador) para a formação seletiva do **2-pentanol**. Escreva um mecanismo completo, que explique a sua formação (proponha um estado de transição para a etapa lenta). Explique.

(b) Quais as condições experimentais ideais (base, temperatura e grupo abandonador) para a formação seletiva do **2-penteno**. Escreva um mecanismo completo, que explique a sua formação (proponha um estado de transição para a etapa lenta). Explique.

(b) Quais as condições experimentais ideais (base, temperatura e grupo abandonador) para a formação seletiva do **1-penteno**. Explique.

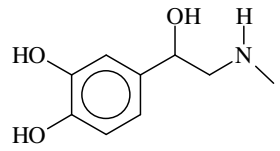
Questão (4.0 pontos): Escreva o produto principal que você esperaria obter, em cada uma das seguintes transformações mostradas abaixo.



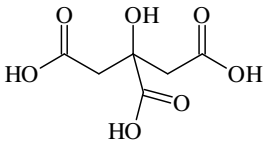
Questão (3.0 pontos): (a) Porque a adição de peróxido de t-butila com o HBr,conduz a formação de um produto diferente. Mostre o mecanismo completo da formação de **C** e **B. (b)** Escreva um meca-nismo completo para a formação de **J**. **(c)** Explique a regiosseletividade observada na formação de L. Porque somente um entre os dois Hβ é eliminado?

Questão única (10.0 Pontos) : Em relação as diversas substâncias bioativas mostradas abaixo, faça os seguintes itens:

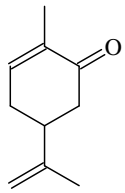
a) Reconheça os grupos funcionais de todas as substâncias (marque sobre a prova).
b) Escreva as estruturas de ressonância para a enona em **3**.
c) Qual a hidroxila menos ácida em **1** ? Explique.
d) Porque o hidrogênio da ligação N-H em **4** é mais ácido que o hidrogênio da ligação N-H em **1**?
e) Mostre a equação da reação de **6** com solução aquosa diluída de NaOH.
f) Indique quais substãncias são ***quirais*** e quais são ***aquirais*** .
g) Desenhe en fórmula de linha (definindo a estereoquímica) de **(R,R)-6** e **(R,R)-7**.
h) Porque a substância **(R,S)-7** não é opticamente ativo?



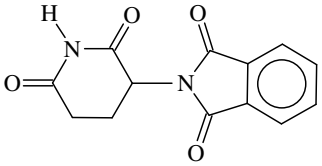
1
Epinefrina



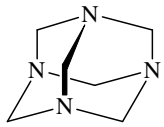
2
ácido cítrico



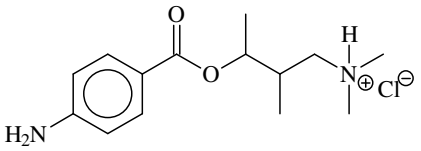
3
Carvona



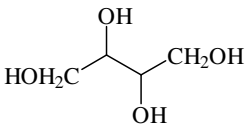
4
Talidomida



5
Urotropina(Antibactericida)



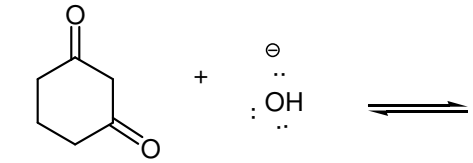
6
Hidrocloreto de Tutocaína
(Anestésico local)

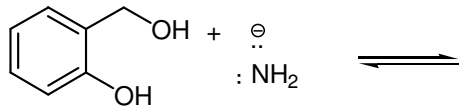


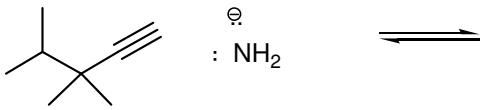
7

Questão (2.0 Pontos): Duas estruturas canônicas **A** (Boro com octeto incompleto) e **B** (boro com o octeto completo), podem ser escritas para a ligação entre um átomo de boro (^{5}B , trivalente, En=2.0) e um heteroátomo contendo elétrons livres n (não ligados). (a) Escreva estas duas formas canônicas **A** e **B** para cada uma das substâncias a seguir: **$(CH_3)_2BN(CH_3)_2$; $(CH_3)_2BOCH_3$** e **$(CH_3)_2BF$** (^{7}N En= 3.0, ^{8}O En=3.5 e ^{9}F En= 4.0). (b) Qual é, em cada caso, a estrutura canônica que contribui mais para o híbrido de ressonância (**A** ou **B**).(C) Você acredita que em qual das 3 substâncias haja mais contribuição da forma canônica **B**? Porque?

Questão (2.0 pontos): Monte um equilíbrio ácido-base para as reações abaixo e diga para que lado está deslocado o equilíbrio reacional. Qual(is) reação(ões) ocorre (m) totalmente (>99,9%) ?





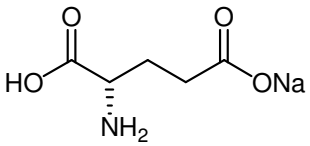


Dados:
pKa NH_3= 35
pKa H_2O= 16
pKa do fenol =10,
pKa etanol = 16,
pKa 4-oxa-2-pentanona = 11
pKa acetona = 25

Questão (4.0 pontos): Desenhe cada uma das substancias abaixo em formula de linha.

(a) (R)-3-bromo-3-metilexano.
(b) (3R,5S)-3,5-dimetileptano
(c) (2R,3S)-2-bromo-3-metilpentano
(d) (S)-1,1,2-trimetilciclopropano
(e) (1S,2S)-1-cloro-1-trifluormetil-2-metilciclobutano.
(f) (1R,2R,3S)-1,2-dicloro-3-etilcicloexano, também na conformação mais estável. Dados $\Delta G_{ax\text{-}eq}$ Cl =0,4 Kcal/mol e $\Delta G_{ax\text{-}eq}$ Etil =1,75 Kcal/mol

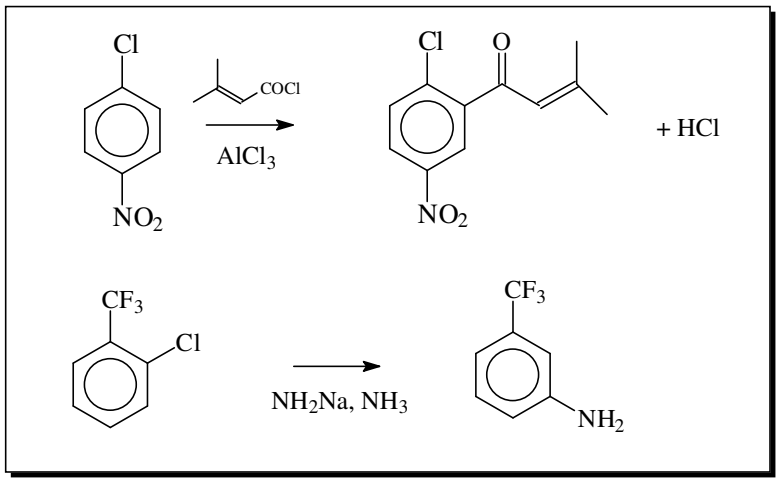
Questão (2.0 pontos): O (S)-(+) -hidrogeno-glutamato de sódio , tem um $[\alpha]_D$ +24 ^{0}, na forma enantiomericamente pura. Uma amostra comercial mostrou ter $[\alpha]_D$ +8 ^{0}. Qual a pureza ótica desta amostra? Qual a proporção do S e do R enantiômero nesta mistura? Repita seus cálculos para outra amostra que apresentou $[\alpha]_D$ +20 ^{0}.



(S)-(+) -hidrogeno-glutamato de sódio

Questão (2.0 pontos) Quando o 3,3-dimetil-2-butanol reage com o HI concentrado, temos a ocorrência de um rearranjo .Qual o iodeto de alquila se forma preferencialmente? Mostre um mecanismo completo para esta reação.

Questão (4.0 pontos): Proponha um mecanismo de reação completo para cada uma das seguintes transformações (com definição da etapa lenta, propostas de intermediários , estado de transição para a etapa lenta e processos catalíticos onde houver).



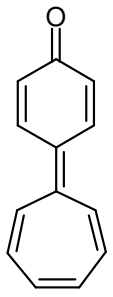
Questão (2.0 pontos): Explique mecanisticamente as observações descritas a seguir:

(a) Quando o (*R*)-(+)-1-fenil-1-bromobutano reage com ácido acético a quente, obtemos um produto racêmico. Quando esta reação é feita com acetato de sódio (no lugar do ácido acético) e usando acetona como solvente, obtemos o mesmo produto, mas de configuração *S* (oticamente ativo).

(b) A rotação ótica de uma solução de (+)-2-fenil-2-pentanol, diminui até [□]= 0^0, durante a reação com ácido fórmico a quente (HCO_2H).

Questão (2.0 pontos): A substância **A** mostrada abaixo, está escrita na forma canônica neutra e normalmente é a que mais contribui ao hibrido de ressonância. Entretanto, devido ao alto valor do momento dipolar calculado (μ = 6.9 D, RHF/321G*), comparado as das cetonas comuns (μ= 2,5 - 3,0 D), podemos supor que as formas canônicas dipolares em **A** tem grande contribuição ao hibrido de ressonância. Podemos escrever várias formas canônicas dipolares para **A**, sendo que, entre elas, uma das formas dipolares é aromática, que deve torná-la de grande contribuição para o híbrido (mais estável). Escreva todas as estruturas canônicas dipolares para o sistema π, e mostre qual deve ser a estrutura aromática mais estável. Você esperaria que o oxigênio da carbonila de **A** fosse mais ou menos básico do que o oxigênio da carbonila da acetona? Explique.

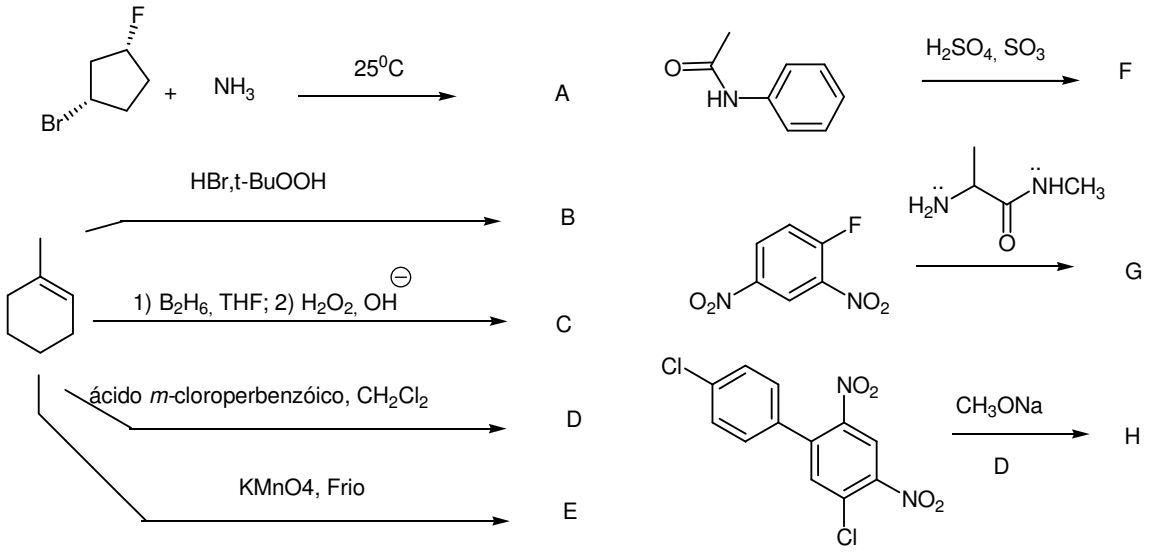
A



μ = 6.9 D

acetona

Questão (4.0 pontos): Escreva o ***produto principal*** que você esperaria obter, em cada uma das seguintes transformações mostradas abaixo (não mostre mecanismos!).



Questão (2.0 pontos): Mostre o mecanismo completo, incluindo a estrutura do estado de transição para a etapa lenta, na formação de **F** e **H** da questão anterior.